DIE AUSTAUSCHTRANSFUSION IN DER MITBEHANDLUNG DER NEUGEBORENEN-SEPSIS

Retrospektive multifaktorielle Analyse von 119 Neugeborenen-Sepsisfällen
an der Universitäts-Kinderklinik München, 1968 – 1975

Maria Huber-Fickler

1979

Gesamtherstellung
Blasaditsch GmbH • 89 Augsburg 17 • Theodor-Heuß-Platz 3 • Telefon (0821) 51 85 63

Aus der Kinderklinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. Klaus Betke

DIE AUSTAUSCHTRANSFUSION IN DER MITBEHANDLUNG DER NEUGEBORENEN-SEPSIS.

Retrospektive multifaktorielle Analyse von 119 Neugeborenen-Sepsisfällen an der Universitäts-Kinderklinik München, 1968 - 1975

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Maria Huber-Fickler
aus
Neukirchen/Alz

1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Marget
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. Betke
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. November 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. PROBLEMSTELLUNG	1
1. Hohe Morbidität und Letalität bei der Neugeborenen-Sepsis	1
2. Behandlungsprobleme und Therapieversuche	1
3. Ziel der Vorliegenden Arbeit	2
4. Krankengut	2
5. Retrospektive Auswertung	2
6. Nachuntersuchung von Austauschkindern	3
II. ÜBERLEGUNGEN ZUR AUSTAUSCHTRANSFUSION UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER IMMUNOLOGISCHEN SITUATION DES NEUGEBORENEN	4
1. Allgemein therapeutisches Prinzip der Austauschtransfusion	4
2. Spezielle therapeutische Anwendungsbereiche der Austauschtransfusion	5
3. Komplikationen der Austauschfusion	6
4. Transfusionsreaktionen	13
a) Hämolytische Reaktionen	13
b) Fieberhafte Reaktionen	16
c) Anaphylaktische Reaktionen	17
d) Sonstige "Transfusionszwischenfälle"	19
5. Elektrolytverschiebungen	22
6. Mikrobiologische Überlegungen zur Austauschtransfusion	24
a) Übertragung von Mikroorganismen	24
b) Ausschwemmen von Erregern und Toxinen	27
7. Hämatologische und hämostaseologische Überlegungen zur Austauschtransfusion	28
a) Leukopheretischer Effekt der Austauschtransfusion	28
b) Auswirkungen der Austauschtransfusion auf Zahl und Funktion der Eryhtrozyten	3o
c) Übertragung von Thrombozyten mit der Austauschtransfusion	33

Seite

d) Auswirkungen der Austauschtransfusion auf das plasmatische Gerinnungssystem 34

8. Auswirkungen der Austauschtransfusion auf andere Serumbestandteile 36

a) Die Austauschtransfusion und Plasmaeiweißveränderungen 36

b) Die Austauschtransfusion und Senkung des Bilirubinspiegels 37

9. Immunologische Überlegungen zur Austauschtransfusion 37

a) die immunologische Situation des Neugeborenen 38

A) Unspezifische Immunmechanismen 38

b) Spezifische Immunmechanismen 43

b) Möglicher therapeutischer Nutzen der Austauschtransfusion in immunologischer Hinsicht 49

A) Substitution immunologischer Faktoren 49

B) Stimulation des Immunsystems 53

c) Mögliche Gefahren der Austauschtransfusion aus immunologischer Sicht 54

A) Störung der Antikörperbildung 54

B) "Graft-versus-host"-Reaktion 55

1o. Übersicht über Nutzen und Gefahren der Austauschtransfusion 64

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Retrospektive Analyse: Behandlungsergebnisse mit der Austauschtransfusion bei der Neugeborenen-Sepsis 67

a) Krankengut 67

b) Ergebnisse mit der Austauschtransfusion 74

c) Indikation zur Austauschtransfusion 75

d) Methode der Austauschtransfusion 76

e) Verträglichkeit der Austauschtransfusion 76

f) Todesursache bei Neugeborenen-Sepsisfällen mit Austauschtransfusions-Behandlung 77

g) Hinweise auf mögliche durch die Austauschtransfusion ausgelöste Gefahren: 77

A) Akzidentelle Thymusinvolution 77

B) Übertragung von Mikroorganismen mit der Austauschtransfusion 78

Seite

h) Zelluläre Blutelemente nach der Austauschtransfusion 8o
i) Das Gerinnungssystem nach der Austauschtransfusion 8o
j) Antikörpertiter und IgM-Spiegel nach der Austauschtransfusion 8o
2. Nachuntersuchungen 85
a) Ziel der Untersuchungen 85
b) Untersuchungsgut 85
c) Untersuchungskriterien 86
d) Untersuchungsergebnisse 88

IV. DISKUSSION 94

1. Diskussion der eigenen Ergebnisse 94
2. Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren 94
3. Hinweise auf durch die Austauschtransfusion ausgelöste Gefahren 95
a) Übertragung von Mikroorganismen mit dem Transfusionsblut 95
b) Auslösung einer "Graft-versus-host"-Reaktion 96
4. Überlegungen für die Zukunft 99
a) Kontrollierte Studie 99
b) Indikationsstellung zur Austauschtransfusion 99
c) Wiederholung der Austauschtransfusion 1o1
d) Blutart für die Austauschtransfusion 1o1
e) Bestrahlung des Transfusionsbluts 1o3
5. Zusätzliche Therapiemöglichkeiten bei Neugeborenen-Sepsis 1o3
a) Substitution des Immunsystems 1o5
b) Stimulation des Immunsystems 1o7
6. Offene Fragen 1o8

V. ZUSAMMENFASSUNG 11o

VI. LITERATURVERZEICHNIS 113

Liste der im Text verwendeten Abkürzungen

ACD-Blut	= "acid-citrate-dextrose"-Blut
Ag	= Antigen
Ak	= Antikörper
AKT	= Antikörpertiter
ATP	= Adenosintriphosphat
ATJ	= Akzidentelle Thymusinvolution
ATT	= Austauschtransfusion
C1,2,3,4	= Komplementfaktoren
CPD-Blut	= "citrate-phosphate-dextrose"-Blut
2,3-DPG	= 2,3-Diphosphoglycerat
DIC	= Disseminierte intravaskuläre Koagulation
Ery	= Erythrozyt
FG	= Frühgeborenes
G-6-PDH	= Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
gvhr	= "graft-versus-host" Reaktion
Hb	= Hämoglobin
HbA,F	= Hämoglobin A, F
HLA	= human leukocyte antigen
IgA, D, G, M	= Immunglobulin A, D, G, M
LBW	= low-birth-weight
MLC	= mixed lymphocyte culture
NBT-Test	= Nitroblau-Tetrazolium-Test
NG	= Neugeborenes
PHA	= Phythämagglutinin
PTP	= Posttransfusion-Purpura
PTT	= Partielle Thromboplastinzeit
Rh-Ink.	= Rhesus-Inkompatibilität
SCID	= Schwere kombinierte Immundefizienz

I. PROBLEMSTELLUNG

1. Hohe Morbidität und Letalität bei der NG-Sepsis

Noch immer stirbt eine große Zahl von NG und vor allem FG an septischen Infektionen. Die Erkrankungshäufigkeit liegt bei etwa 2 ‰ der NG, wobei 40 - 60 % aller NG-Sepsisfälle in die ersten 8 Lebenstage fallen (100). Die Letalität wird zwischen 27 % und 90 % angegeben, mit einem Durchschnittswert von etwa 50 % (100, 151, 21). Eine der Ursachen für die hohe Letalität ist in der Symptomarmut des septischen NG und den damit verbundenen Schwierigkeiten einer Frühdiagnose zu suchen. Auf die infektionsbedingte Zerstörung von Gewebe erfolgt keine ausreichende Antwort des NG. Eine schwere Krankheitssymptomatik liegt oft erst dann vor, wenn schon lebenswichtige Funktionen bedroht sind und ein Behandlungsversuch meist schon zu spät kommt.

2. Behandlungsprobleme und Therapieversuche

Ein Teil des Behandlungsproblems der NG-Sepsis wäre mit verbesserten Möglichkeiten zur Frühdiagnostik anzugehen. Zum andern muß geprüft werden, ob die Behandlungsmaßnahmen selbst bei gestellter Diagnose ausreichend sind. Als wirkungsvolle Therapie gelten Maßnahmen der modernen Intensivbehandlung, wie Ausgleich der Elektrolyte und des Säure-Basen-Haushalts, ausreichende Sauerstoffversorgung der Gewebe, Infusionstherapie zur Unterstützung des Kreislaufs u. a. (100). Die Chemotherapie stellt aber noch immer den wichtigsten kausal gerichteten Behandlungsschritt dar.
Daneben setzt man in unterschiedlichem Maß Mittel ein, deren Wirkung bisher weitgehend noch unbewiesen ist. Dazu können Gaben von Frischblut, Frischplasma, Immunglobulinen, Hyperimmunseren u. a. gezählt werden. Sie sollen vor allem die immunologische Ausstattung der NG verbessern helfen; denn nicht zuletzt ist die hohe Inzidenz wie auch der fulminante Verlauf von NG-Infektionen auch auf die besondere immunologische Situation dieser Al-

tersgruppe zurückzuführen. So wurde in den letzten Jahren auch die Austauschtransfusion in der Behandlung der NG-Sepsis versucht. Betke und Keller (31) haben bereits 1957 3 NG mit Icterus gravis ohne Inkompatibilität erfolgreich ausgetauscht, wobei ein Kind an einer schweren Infektion der Atmungsorgane und an einer Dyspepsie litt, ein zweites an Colisepsis und Meningitis. Marget (151) berichtet davon, die ATT bei einer NG-Sepsis erstmals 1958 "unbeabsichtigt" erprobt zu haben, als sich die Hyperbilirubinämie eines NG als sepsisbedingt erwies. Aus theoretischen Überlegungen kann man die ATT bei septischen NG als Kausalbehandlungsversuch besonderer Art hinstellen: Sie wirkt sich sowohl auf die ätiologischen Faktoren (Mikroorganismen, Toxine), als auch auf die dispositionellen Faktoren des Patienten (physiologische Abwehrschwäche) aus.

3. Ziel der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit sollte der Frage nachgehen, ob mit der ATT die bisher bekannten Behandlungsmöglichkeiten der NG-Sepsis erweitert und verbessert werden, oder ob man mit der ATT, die in verschiedener Hinsicht einen erheblichen Eingriff in immunologische Systeme des kindlichen Organismus darstellt, das NG unnötig belastet oder sogar zusätzlich Gefahren aussetzt.

4. Krankengut

Zur Beantwortung dieser Frage wurden alle Sepsisfälle bei NG und FG, die mit und ohne zusätzliche ATT, im Zeitraum von 1968 bis 1975 in der Haunerschen Kinderklinik behandelt wurden, anhand von Krankengeschichten ausgewertet.

5. Retrospektive Auswertung

Retrospektiv sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ob bei NG und FG mit einer Sepsis eine ATT indiziert ist.

2. Welche Nebenwirkungen durch die ATT ausgelöst werden.
3. Welche Kontraindikationen sich für die ATT zur Behandlung der NG-Sepsis ergeben.
4. Welcher der günstigste Zeitpunkt zur ATT ist.
5. Nach welchen Indikationen die ATT eingesetzt werden soll.
6. Welche Langzeitergebnisse bei der ATT zu erwarten sind.

6. Nachuntersuchung von AT-Kindern

Zum Ausschluß später manifest werdender Komplikationen einer ATT wurden 14 AT-Kinder 8 Monate bis 5 Jahre nach der ATT nachuntersucht. Zugleich wurden immunologische Daten erhoben, um Rückwirkungen der ATT auf die Entwicklung der immunologischen Systeme, z. B. im Sinne einer chronischen "graft-versus-host"-Reaktion, festzustellen.

II. ÜBERLEGUNGEN ZUR ATT UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER IMMUNOLOGISCHEN SITUATION DES NG

1. Allgemein therapeutisches Prinzip der ATT

Die Prinzipien der ATT beruhen auf einer Elution, Dilution und Zufuhr von Substanzen. Die Austauschrate kann in einer einfachen Exponentialfunktion ausgedrückt werden (234). Der Prozentanteil von ausgetauschtem Blut läßt sich mit folgender Formel errechnen:

$$\%R = \left(v\text{-}s/v \right)^{n}$$

R = Anteil an Blut, der nach dem AT in der Blutbahn bleibt

v = geschätztes Blutvolumen des auszutauschenden Patienten in ml

s = Volumen, das pro Einzelportion zugeführt wird bzw. abgenommen wird (meist 20 ml)

n = Zahl der Einzelportionen Blut, die abgenommen werden.

Stützt man sich auf diese Formel (234), so läßt sich errechnen, daß man mit einer Blutkonserve bei einem durchschnittlich schweren NG (3000 g) 90 % des zirkulierenden Blutvolumens austauschen kann. Mit einer Konserve kann man einen sogenannten "Zwei-Volumen-Austausch" durchführen, da die 520 ml (= 450 ml Spenderblut und 67,5 ml ACD-Lösung) etwa die doppelte Menge des kindlichen Blutvolumens ausmachen. Als maximale Menge für einen AT werden etwa 165 ml Spenderblut pro kg Körpergewicht empfohlen (119, 182).

Eine Dilution erfolgt vor allem dann, wenn Substanzen sich nicht nur im zirkulierenden Blutvolumen befinden, sondern auch aus dem Gewebe nachdiffundieren.

Die Zufuhr hängt von der Konzentration einer Substanz im Spenderblut ab und davon, ob die Substanz im zirkulierenden Blut verbleibt oder vom Organismus in andere Kompartimente sequestriert wird (76).

2. Spezielle therapeutische Anwendungsbereiche der ATT

Der erste uns aus der Literatur bekannte Versuch einer partiellen ATT wurde 1916 bei 2 Soldaten erfolgreich durchgeführt, die eine schwere Kohlenmonoxidvergiftung erlitten hatten (209). Man hatte dabei die Vorstellung, das Giftgas durch Aderlaß aus dem Körper entfernen und mit Spenderblut in einer anschließenden Transfusion das Blutvolumen wieder auffüllen zu können. Von dieser Idee ausgehend, setzte man die ATT auch bei anderen Vergiftungen (Toxikämien) wirkungsvoll ein. Robertson (208, 209) führte bis 1924 501 ATT durch und berichtet über erfolgreiche Anwendungen bei Kindern mit schweren ausgedehnten Verbrennungen, wobei er die Letalität von 100 % auf 50 % senken konnte. Bei an Erysipel erkrankten Kindern sank die Letalität von 56 % ohne ATT auf 23,8 % mit ATT, bei akuten intestinalen Intoxikationen von 66 % ohne ATT auf 42 % mit ATT. Bei 2 Kindern mit Medikamentenvergiftungen und 5 mit "malignem" Scharlach brachte die ATT gute Ergebnisse. "Etwas enttäuschend" beurteilt Robertson (209) die Erfolge bei 4 Fällen von Septikämien, von denen 2 Kinder überlebten mit einer Sepsis an ß-hämolysierenden Streptokokken, während 2 Kinder mit einer Staphylokokkus aureus-Sepsis verstarben.

In den 20er und 30er Jahren wurde die ATT gelegentlich bei Vergiftungen, Verbrennungen und Infektionen angewandt, kam aber erst 1946 zu breiterer Anwendung, als Wallerstein auf ihre Wirksamkeit in der Behandlung der Erythroblastosis fetalis aufmerksam machte (259).

Die Methode der ATT hat ihre wichtigste Anwendung in der Behandlung des NG bei Rhesus-Inkompatibilität gefunden. Therapeutisch geht man von zwei Überlegungen aus: einerseits werden Bilirubin, Antikörper und zerstörte Erythrozyten ausgeschwemmt, zum andern werden lebensfähige Erythrozyten als O_2-Transportvehikel zugeführt.

In den letzten Jahren wird die Indikation zur ATT zunehmend in anderen Bereichen der Intensivmedizin gestellt.

Verschiedene therapeutische Gesichtspunkte werden dabei in Erwägung gezogen. Einen Überblick geben die Tabellen 1, 2 und 3.

3. Komplikationen der ATT

Im folgenden werden zunächst die wichtigsten durch eine Bluttransfusion im allgemeinen oder eine ATT im besonderen möglichen Sofort- oder Spätkomplikationen abgehandelt.

Bei jedem therapeutischen Eingriff muß das mögliche Behandlungsrisiko abgewogen werden. Bei der ATT ist es häufig schwierig, der Methode selbst eine negative Auswirkung auf den Patienten anzulasten, da insbesondere bei Rhesus-Inkompatibilität und Sepsisfällen sich die NG oft in einem klinisch so schlechten Zustand befinden, daß ein Todesfall nach oder während der ATT oft nicht in kausalen Zusammenhang mit der ATT gebracht werden kann.

Boggs und Westphal haben alle Todesfälle, die sich innerhalb der ersten 6 Stunden nach der ATT ereigneten, auf die ATT zurückgeführt (37). Dabei erhielten sie Mortalitätsraten, wie sie auch von anderen Autoren beobachtet wurden (123, 25, 240). Die Mortalitätsraten schwanken für die Jahre 1960 - 1977 zwischen 0,6 % und 1,9 %, der Durchschnittswert liegt bei 1,3 %. Allerdings liegen die Mortalitätsraten in den letzten Jahren einheitlich unter 1 %. In einigen Arbeiten wird besonders deutlich, daß die Mortalität mehr mit dem klinischen Zustand zu Beginn der ATT als mit der Austausch-Prozedur selbst korreliert ist (25, 37, 262). Die meisten Todesfälle ereigneten sich bei schwerkranken Kindern mit Rhesus-Inkompatibilität. Wichtig ist, daß das Risiko bei FG nicht signifikant größer ist als bei Termingeborenen. Auch die Menge des ausgetauschten Volumens, die Zeitdauer der ATT und die Art der Blutaufbereitung haben auf die Mortalitätsrate keinen Einfluß (37, 240). Kaltes Blut von 4° C kann allerdings einen zusätzlichen Streßfaktor darstellen, vor allem bei

Tab. 1 Zusammenstellung in der Literatur mitgeteilter, heute aber zum Teil aufgegebener Indikationen zur Austauschtransfusion

Indikationen zur ATT	Therapeutische Ziele
Intoxikationen	Ausschwemmen von - Toxinen
Verbrennungen	Ausschwemmen von - toxischen Eiweißabbauprodukten - bakteriellen Toxinen - antigen wirksamen Abbauprodukten Zufuhr von: - Albumin - bakteriellen Antikörpern - Komplementkomponenten - Gerinnungsfaktoren
Leukämien	Ausschwemmen von - leukämischen Zellen - leukämogenen Agentien? Zufuhr von: - antileukämischen Substanzen?
Polyzythämie	Ausschwemmen von - überschüssigen Erythrozyten zur Reduktion der Blutviskosität
Thrombopenie a) Posttransfusion-Purpura b) neonatale isoimmune thrombozytopenische Purpura	Zufuhr von: - Thrombozyten Ausschwemmen von - Antikörpern
Disseminierte intravaskuläre Koagulation	Zufuhr von: - Gerinnungsfaktoren - Thrombozyten Ausschwemmen von - Faktoren, die die pathologische Gerinnung unterhalten
Anämien verschiedener Genese	Zufuhr von - Erythrozyten - Verbesserung der Gewebsoxygenierung
Transfusionszwischenfälle nach Gabe inkompatiblen Blutes	Ausschwemmen von - Antikörpern - hämolysierten Erythrozyten - Gabe funktionstüchtiger Erythrozyten

(Fortsetzung Tab. 1 nächste Seite)

(Fortsetzung Tab. 1)

Indikationen zur ATT	Therapeutische Ziele
Hepatische Erkrankungen a) Coma hepaticum b) perakute Hepatitis	Ausschwemmen von - toxischen Substanzen - Immunkomplexen?
Reye-Syndrom	Ausschwemmen - toxischer Substanzen Zufuhr von: - Gerinnungsfaktoren - very low-density lipoprotein??
Atemnotsyndrom des Frühgeborenen	Ausschwemmen von - Faktoren, die Endothel zerstören? Verbesserung der Gewebsoxygenierung durch - HbA-Blut - Erhöhung des 2,3-DPG
Hämophilie (mit schwerer Blutung im Neugeborenenalter)	- Substitution der Gerinnungsfaktoren
angeborene Stoffwechselerkrankungen (243a, 89a)	- Eliminierung von pathologischen Stoffwechselprodukten
Niereninsuffizienz bei hämolytisch-urämischem Syndrom	Ausschwemmen von - azotämischen Stoffen - hämolysierten Erythrozyten - ätiopathogenetischen Faktoren
Hyperbilirubinämien a) Rh-Inkompatibilität b) ABO-Inkompatibilität c) idiopathische Hyperbilirubinämie	Ausschwemmen von - Antikörpern - Bilirubin - zerstörten Erythrozyten Zufuhr von: - funktionstüchtigen Erythrozyten (HbA, 2,3-DPG, ATP)
Septische Infektionen des Neugeborenen	Ausschwemmen von - Bakterien - Toxinen Zufuhr von: - bakteriellen Antikörpern - Immunglobulinen - Komplementkomponenten - Gerinnungsfaktoren - Erythrozyten (HbA, 2,3-DPG, ATP)

Tab. 2 Übersicht und Ergebnisse zum therapeutsichen Einsatz der Austauschtransfusion bei verschiedenen Grunderkrankungen, vorwiegend aus dem pädiatrischen Bereich (siehe auch Tab. 1 und 3) (gest. = gestorben, überl. = überlebt)

Diagnosen	Fallzahlen	Behandlungsergebnisse mit der ATT		Autoren
		gest.	überl.	
intestinale Intoxikationen	40	17	23	Robertson (209)
	1	0	1	Mc Nicholl et al. (161)
Resorcin-Vergiftung	2	0	2	Graham and Tisdall (104)
akute Toxikämien	7	0	7	Bessis (30)
schwere Verbrennung	14	7	7	Robertson (209)
schwere Verbrennung, toxischer Schock	7	2	5	Robertson (208)
Verbrennung 40 %	1	0	1	Baksa and Daukō (16)
Verbrennung 50 %	6	3	3	Kummer et al. (140)
	11	5	6	Schärli et al. (220)
Verbrennung 20 - 25 % + CO-Intoxikation	4	1	3	Santel et al. (217)
Akute Leukämie	38	bei 30 "klin. Besserung"		Bessis (30)
Polycythämie	keine Angaben			Gregory (107)
Post-transfusion Purpura	1	"verkürzte Krankheitsdauer"		Cimo and Aster (52)
Idiopathische thrombozytopenische Purpura	3	1	2	Pearson et al. (191)
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung	1	0	1	Skyberg and Jacobsen (231)
	1	1	0	Edson et al. (78)
	5	0	5	Gross and Melhorn (110)
	1	1	0	Leissring et al. (145)

(Fortsetzung Tab. 2 nächste Seite)

(Fortsetzung Tab. 2)

Diagnosen	Fallzahlen	Behandlungsergebnisse mit der ATT		Autoren
		gest.	überl.	
schwere Anämie	115	5	110	Fullerton and Turner (91)
	3	1	2	Ward (259)
hämolytische Anämie	1	1	0	Kuhns und Bauerlein (139)
Sichelzellanämie	8	"Klinische Besserung"		Brody et al. (42)
	35			Morrison (174) and Wiser
Transfusionszwischenfall	1	0	1	Conley et al. (59)
Coma hepaticum	7	2	5	Trey et al. (246)
Perakute Hepatitis	8	8	0	Redeker and Yamahiro (207)
	1	0	1	Berger et al. (27)
Reye-Syndrom	55	6	49	Bobo et al.(35)
Atemnotsyndrom des Frühgeborenen	2	0	2	Gross and Melhorn (119)
	5	2	3	Ortlieb(185)
	1	0	1	Fields (85)
	2	0	2	Miller et al. (165)
	11	1	10	Schnitzker(224)
	10	5	5	Gottuso et al. (102)
	16	3	13	Del.-Papadopoulos (70)
	41	17	24	Del.-Papadopoulos (71)
schwere Hämophilie bei NG	1	0	1	Belohradsky et al. (23)
Rh-Inkompatibilität	519	38	481	Boggs and Westphal (37)
ABO-Inkompatibilität	115	9	106	Bentley et al. (25)
Hyperbilirubinämie verschiedener Genese	204	4	200	Jablonski(123)
	232	11	221	Weldon and Odell (242)
	122	2	120	Tan et al.(240)

(Fortsetzung Tab. 2 nächste Seite)

(Fortsetzung Tab. 2)

Diagnosen	Fallzahlen	Behandlungsergebnisse mit der ATT		Autoren
		gest.	überl.	
NG-Sepsis	1	0	1	Betke und Keller (31)
	11	4	7	Torrado et al. (244)
	29	7	22	Salle et al. (215)
	10	5	5	Haggenmüller (113)
	24	13	11	Pohlandt et al. (198)
	8	1	7	Prodhom et al. (203)
	22	11	11	Töllner et al. (242)
	27	8	19	Pearse and Sauer (190)
	2	0	2	Gross et al. (110)
	2	0	2	Xanthou et al. (271)
	1	0	1	Gysler and Morger (111)
	1	0	1	Töllner et al. (243)
	23	11	12	Belohradsky et al. (24)

Tab. 3 Relative Häufigkeit klinischer Indikationen zur ATT vorwiegend im pädiatrischen Bereich (siehe auch Tab. 1 und Tab. 2)

Häufigkeit	Indikationen	Bemerkung
routinemäßig	- Hyperbilirubinämien bei NG verschiedener Genese	Indikation unbestritten, gut definiert
	- Rh-Inkompatibilität	
	- ABO-Inkompatibilität	
	- idiopathische Hyperbilirubinämie	
zunehmend	- hämolytisch-urämisches Syndrom	Indikation nicht unbestritten
	- Septische Infektionen bei NG	
	- Verbrennungen	
	- Atemnotsyndrom beim FG	
	- Leberzerfallskoma	
	- Reye-Syndrom	
in Einzelfällen	- akute Leukämie	Indikation z. T. verlassen, z. T. auf besondere Einzelfälle beschränkt, z. T. zweifelhaft und bestritten
	- Polyzythämie	
	- Thrombopenieformen	
	- Anämieformen	
	- Intoxikationen	
	- Transfusionszwischenfälle	
	- Niereninsuffizienz	
	- angeborene Stoffwechselerkrankungen	
	- angeborene Gerinnungsstörungen	

Schwerkranken und FG, indem es zu einer Hypothermie des Herzens und einem Absinken der Körpertemperatur führt, und dann einen Kollaps auslösen kann. Es wird daher bis 37° C erwärmtes Blut empfohlen (240).

Einige Autoren definieren die Todesursache nach ATT nicht genau, sondern beziehen eine Verschlechterung des klinischen Bildes während der ATT und den Eintritt des Todes während oder nach der ATT auf die Prozedur der ATT (123, 37). In der Zusammenstellung von Tan et al. starb ein Kind an nekrotisierender Enterocolitis, während 3 Fälle von Herzstillstand während der ATT beherrscht werden konnten (240). Die nekrotisierende Enterocolitis mit Darmperforation wird auch von anderen Autoren als mögliche Gefahr einer ATT diskutiert (32, 115), wenn auch die Ursachen der nekrotisierenden Enterocolitis weiterhin ungeklärt sind.

Weldon und Odell führen einen tödlich verlaufenen Fall einer akuten Omphalitis mit Kernikterus und einen zweiten Fall mit einer Luftembolie als mögliche Folgen der ATT an (262). Die von Bentley et al. beschriebenen Todesfälle, ein Kind mit Kernikterus und schwerer Atelektase, ein zweites mit geringen petechialen Hautblutungen und generalisiertem Ödem, werden mit der Verwendung von heparinisiertem Blut in Zusammenhang gebracht (25). Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Mortalität der ATT, vorwiegend bei Hyperbilirubinämie unterschiedlicher Genese durchgeführt.

4. Transfusionsreaktionen

Im folgenden Abschnitt wird auf Gefahren hingewiesen, die bei jeder Bluttransfusion, so auch bei der ATT auftreten können.

a) Hämolytische Reaktionen

Von hämolytischen Transfusionsreaktionen spricht man, wenn Empfänger- oder Spendererythrozyten während oder

Tab. 4 Übersicht über die Gesamtmortalität der ATT in der Literatur.

(Die Mortalitätsrate bezieht sich auf die Todesfälle pro ATT; ausgenommen sind die Todesfälle, die nicht in ursächlichen Zusammenhang mit der ATT gebracht werden können.)

Autoren	Krankengut	Grundkrankheiten	Mortalitätsrate	Todesursachen
Boggs and Westphal 1960(37)	875 ATT bei 519 Kindern	Rh-Inkompatibilität ABO-Inkompatibilität idiopath.Ikterus Vergiftungen	1,9 %	alle Todesfälle innerhalb 6 Std. nach der ATT
Bentley et al. 1960(25)	152 ATT bei 115 Kindern	Rh-Inkompatibilität ABO-Inkompatibilität Ikterus neonaterum	1,8 %	1 x Kernikterus und Atelektase 2 x petechiale Blutungen und generalisiertes Ödem
Jablonski 1962(123)	263 ATT bei 204 Kindern	nicht hämolytischer Ikterus	1,5 %	3 FG während der ATT verschlechtert und später verstorben
Weldon and Odell 1968(262)	351 ATT bei 232 Kindern	Erythroblastosis fetalis (nicht genauer definiert)	0,6 %	1 x Herzversagen 1 x akute Omphalitis 2 x Luftembolie
Tan et al. 1976 (240)	144 ATT bei 122 Kindern	idiopath.Ikterus ABO-Inkompatibilität Glu-6-Ph-DH-Mangel	0,7 %	1 x nekrotisierende Enterocolitis
gesamt	1785 ATT bei 1192 Kindern		1,3 %	

nach einer Transfusion rasch zerstört werden. Meist werden sie durch Empfängeralloantikörper verursacht, die mit Antigenen im Spenderblut reagieren. Dies geschieht z. B. bei der Übertragung blutgruppenungleichen Blutes innerhalb des ABO-Systems. Das klinische Erscheinungsbild variiert von heftigsten bis zu klinisch stummen Reaktionen, und ist weitgehend unabhängig von der Menge des übertragenen inkompatiblen Blutes. Die schwersten Krankheitsbilder treten nach Transfusion von Antikörpern auf, die durch Aktivierung von Komplement zur intravasalen Hämolyse führen. Der Patient zeigt Schüttelfrost, Fieber, Rückenschmerzen und ein Engegefühl in der Brust. Gefürchtete Komplikationen sind Schock und akutes Nierenversagen (193).

Tödlich endende Hämolysereaktionen können nicht nur nach einer Übertragung ABO-ungleichen Blutes auftreten, sondern auch bei Rh-Inkompatibilitäten, sind aber sehr viel seltener. Rh-negative Individuen bilden nach der Transfusion Rh-positiven Blutes inkomplette Isoantikörper, anti-Rh-Antikörper, die bei weiteren Transfusionen Rh-positiven Blutes die Rh-positiven Erythrozyten agglutinieren. Aber auch die anderen Faktoren des Rh-Systems (das 3 Paare allelomorpher Faktoren enthält Cc, Dd, EE), können zur Isoimmunisierung führen. Neben den Rh-Antigenen gibt es noch eine große Anzahl anderer Antigene, die keine natürlichen Antikörper besitzen. Transfusionszwischenfälle sind vor allem bekannt durch Isoimmunisierung durch die Faktoren "Kell", "Duffy", M und S (63). Seltener führen mit Spenderblut übertragene Antikörper zu Hämolysezwischenfällen. Bei der Transfusion einer geringen Menge Blutes der Blutgruppe 0 in einen Empfänger der Blutgruppe A oder B werden die Isoantikörper im Empfängerplasma so stark verdünnt, daß sie nicht zu Auswirkungen führen. Enthält das Blut der Blutgruppe 0 einen hohen Titer anti-A-Antikörper oder werden große Mengen in nicht kompatible Empfänger transfundiert, so kann es zur Hämolyse kommen. Ungewöhnlich sind hämolytische Reaktionen nach Transfusion von Isoantikörpern anderer Spezifität (z. B. anti-Rh-Antikörper).

Nicht zu vernachlässigen sind hämolytische Reaktionen, die auf fehlerhafte Konservierung und Lagerung des Blutes zurückgeführt werden können. Durch starke Temperaturschwankungen werden Erythrozyten ebenso zerstört wie durch 5 - 10 %ige Dextroselösungen, die mit ACD-Blut in Kontakt kommen (119).

b) Fieberhafte Reaktionen

Kontamination des zu transfundierenden Blutes mit bakteriellen Pyrogenen führt zu fieberhaften Reaktionen. Die klinischen Symptome sind sehr ähnlich denen, die nach der Reaktion von Leukozyten- und Thrombozytenagglutininen auftreten (41). Nach Brittingham und Chaplin (41) läßt sich die Reaktion in 3 Stufen einteilen: Unmittelbar nach Beginn der Transfusion zeigt der Patient vermehrte Hautdurchblutung, Tachycardie, Husten, Engegefühl in der Brust. Das Blutbild zeigt bald eine Neutropenie. 15 bis 60 Minuten nach Transfusionsbeginn folgt eine Latenzzeit, in der sich der Patient wohl fühlt. Etwa 1 Stunde nach Transfusionsbeginn steigt der diastolische Blutdruck, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und rascher Temperaturanstieg sind festzustellen. 2 bis 3 Stunden nach Transfusionsbeginn findet man im Blutbild eine neutrophile Leukozytose mit deutlicher Linksverschiebung. Die Schwere des Krankheitsbildes variiert mit der Menge übertragener inkompatibler Zellen wie auch mit der Menge zugeführter pyrogener Substanzen. Nach Perkins (193) besitzen etwa 20 % aller Frauen nach mehrfachen Schwangerschaften und 60 % von polytransfundierten Patienten, Isoagglutinine gegen Leukozyten. Da die HLA-Antigene auf den Leukozytenmembranen hoch immunogen sind, besteht nach mehreren Bluttransfusionen die Möglichkeit einer Isoantikörperbildung im Empfängerorganismus. Solche Sensibilisierungsreaktionen lassen sich durch die Übertragung HLA-kompatiblen Blutes vermeiden, was aber bisher nicht allgemein durchführbar ist. Einfacher ist es, bei bereits sensibilisierten Patienten leukozytenarmes Blut zu verwenden, aus dem z. B. durch Differentialzentrifugation 85 % bis 95 % der Leukozyten ent-

fernt werden können (193).

Auch Thrombozytentransfusionen können eine HLA-Antikörperbildung induzieren und in der Folge zu fieberhaften Reaktionen führen (193).

Posttransfusions-Syndrom:

Seit 1951 (268) wurde über mehr als 20 Fälle mit einem nicht cardial bedingten, oft tödlich endenden Lugenödem nach Transfusionen berichtet. Neben dem Lungenödem sind die wichtigsten klinischen Symptome Fieber, Schüttelfrost, Husten, Tachycardie und Dyspnoe. Das Lungenödem wird klinisch oft übersehen, wenn nicht Röntgenaufnahmen der Lungen gemacht werden. Auf den Aufnahmen zeigen die Lungen dann diffuse fleckförmige Verdichtungen. Autopische Untersuchungen zeigen schwer ödematös veränderte Lungen, die Alveolen sind mit Flüssigkeit und Zellen gefüllt. Als Pathomechanismus vermutet man eine Sequestrierung inkompatibler Leukozyten, vornehmlich in den Alveolargefäßen der Lunge. Mikrothromben von aggregierten Leukozyten in den Lungen wurden bei Tierexperimenten gefunden. Die meisten Patienten wiesen zudem zytotoxische Antikörper im Serum gegen Antigene des HLA-Systems auf. Es wäre zu untersuchen, ob nicht auch Antikörper gegen das Gm-System und gegen IgA bei der pulmonalen Hypersensivitätsreaktion eine Rolle spielen (45, 47, 128, 268).

c) Anaphylaktische Reaktionen

Die Häufigkeit allergischer Reaktionen während und nach Transfusionen beträgt etwa 1 % - 3 % (119). Selten kommt es zu einem Glottisödem, Gesichtsödem oder asthmaähnlichen Beschwerden. Meist weisen die betroffenen Patienten schon eine Vorgeschichte mit allergischer Diathese auf. Bobo et al. (35) beobachteten bei 944 Bluttransfusionen von denen 44 an Kinder verabreicht worden waren, 2 urtikarielle Reaktionen: eine schwere Urtikaria und eine Urtikaria mit Bronchospasmus.

Der Mechanismus dieser allergischen Reaktion läßt sich nach Perkins (193) dadurch erklären, daß das menschliche Plasma verschiedene Proteine mit einer Vielzahl genetisch bestimmter antigener Determinanten enthält, die die Möglichkeit zu einer Alloantikörperbildung bieten.

Klinisch relevant bei Transfusionsreaktionen ist die Isoantikörperbildung gegen IgG. IgG trägt 2 genetische Determinanten, die Gm und Inv Faktoren; die Isoantikörperbildung richtet sich, soweit bekannt, gegen die Gm Faktoren. In der Literatur (193) sind 4 Fälle bekannt, die anti-Gm-Antikörper aufwiesen und bei denen es zu Transfusionsreaktionen kam. Dabei wurden folgende Symptome beobachtet: Urtikaria, Gesichtsödem, Kopfschmerzen, Tachykardie und Engegefühl in der Brust. Bei 3 Patienten traten die Symptome unmittelbar nach Beginn der Transfusion auf, bei einem Patienten einige Tage danach. Allerdings wurde bei keinem Patienten nach Anti-IgA-Ak gesucht, von denen bekannt ist, daß sie zu Transfusionsreaktionen führen können. Lebensbedrohliche Reaktionen von anaphylaktoidem Charakter (Gesichtsröte, Tachykardie, Dyspnoe, gelegentlich Kollaps und Krämpfe) können bei Patienten mit IgA-Mangel nach Transfusionen von Blut, Plasma oder Immunglobulin-Präparaten auftreten (193, 258, 255). Etwa bei einem von 900 gesunden Blutspendern wird ein isolierter IgA-Mangel festgestellt (193). Es sind aber auch anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten beobachtet worden, die einen normalen Serum-IgA-Spiegel aufwiesen. Bei diesen wird eine Alloantikörperbildung gegen IgA-Determinanten A2m(1), A2m(-1) angenommen (193, 256). Transfusionen gewaschener Erythrozyten oder von Plasma eines gesunden IgA-Mangel-Spenders können helfen, solche Reaktionen zu verhindern (s. Tab. 5).

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß bereits bei Feten eine intrauterine Isoimmunisierung erfolgen kann, verursacht durch übertragenes mütterliches IgA (257). Normalerweise ist die Plazenta für das mütterliche IgA (wie auch IgM) nicht durchlässig. Stiehm und Fudenberg berichten, daß 30 % aller Kinder,

die einer Transfusion oder Injektion von Immunglobulinen ausgesetzt waren, anti-Immunglobulin-Ak aufweisen, gegenüber 6 % bei unbehandelten Kindern (236). Allen und Kunkel (7) fanden bei der Untersuchung von 24 Serumproben polytransfundierter Kinder in 17 Fällen agglutinierende Ak gegen einen Gm Faktor.

Allerdings ist zu betonen, daß allein die Anwesenheit von Antikörpern gegen IgG oder IgA nicht immer zu einer Transfusionsreaktion führen muß (193).

d) Sonstige "Transfusionszwischenfälle"

Transfusionsbedingte hämorrhagische Diathese:

Erhöhte Blutungsneigung nach massiven Transfusionen von Konservenblut wurde wiederholt beobachtet (119). Verschiedene Faktoren wie erhöhte thromboplastische und fibrinolytische Aktivität und große Mengen Citrats im Konservenblut werden als Ursachen diskutiert. Sehr wahrscheinlich ist die hämorrhagische Diathese auf eine Thrombopenie zurückzuführen, die sich aus der kurzen Lebensdauer der Thrombozyten im Konservenblut erklären läßt und sich vor allem dann manifestiert, wenn sehr große Blutvolumina und damit die Thrombozyten des transfundierten Patienten ausgetauscht werden (63).

Posttransfusion-Purpura (PTP):

Dabei handelt es sich um ein relativ seltenes Krankheitsbild, von dem bisher etwa 18 Fälle beschrieben wurden (1, 274). PTP tritt ungefähr eine Woche nach einer Bluttransfusion auf und geht mit Purpura und diffusen Blutungen einher. Das Serum der Erkrankten enthält einen gegen das Plättchenantigen PLA1 gerichteten Isoantikörper, der zur Zerstörung von Spender- als auch Empfänger-Thrombozyten führt. Die Patienten mit PTP waren bis auf eine Ausnahme alle weiblichen Geschlechts und überwiegend PLA1-negativ (274, 230, 52).

Tab. 5 Literaturfälle von transfusionsähnlichen Zwischenfällen bei IgA-Mangel (+ = nachweisbar, - = nicht nachweisbar)*

Fallzahlen	Serum-IgA	anti-IgA-Antikörper	klinisches Bild (Verlauf)	Autoren
6	3 - 3 +	+ + (mit begrenzter Spezifität)	A.R. (überlebt)	Vyas et al. (255) 1968
33	keine Angaben	25 +	A.R. (überlebt)	Vyas et al. (256) 1969
1	-	+	A.R. (überlebt)	Schmidt et al. (223) 1969
1	-	+	A.R. (überlebt)	Müller et al. (171) 1970
1	-	+	A.S. (überlebt)	Bjerrum and Jersild(34) 1971
4	-	+	A.S. (überlebt)	Leikola et al. (144) 1973
2	IgA < 0,1mg%	+	A.R. (überlebt)	Kamme et al. (127a) 1975
4	2 - 2 +	2 + 2 + (mit begrenzter Spezifität)	A.R. (1 †, 3 überlebt)	Pnieda and Taswell(197a) 1975
2	2 -	2 +	Schwere A.R. (überlebt)	Invernizzi et al. (121a) 1975

*) A.R. = anaphylaktische Reaktionen: urtikarielles Hautexanthem, Engegefühl über der Brust, Flush, Ödeme, Tachykardie, Blutdruckabfall, Atemnot, Schwindel;
A.S. = anaphylaktischer Schock.

Volumenbelastung des Kreislaufs:

Wird zu viel oder zu rasch transfundiert, kann es zu einer Volumenbelastung des Kreislaufs kommen. Die Gefahr besteht vor allem bei schwer anämischen Patienten (Hb kleiner 5 g%), bei Herzinsuffizienten und NG bzw. Säuglingen.

Während der Transfusion ist auf die Atmung, den zentralen Venendruck (Prallfüllung der Jugularvenen) und den Auskultationsbefund der Lunge zu achten, und gegebenenfalls die Transfusion zu stoppen, um ein drohendes Lungenödem zu vermeiden. Insgesamt ist die Indikation zur Vollbluttransfusion zugunsten der Blutkomponententherapie (Erythrozyten-, Granulozyten-, Thrombozytenkonzentrat, Plasma etc.) weit zurückgedrängt worden (43, 77, 117).

Luftembolie:

Am Ende einer Transfusion, beim Wechseln des Infusionsbestecks oder bei einer Transfusion aus Glasbehältern unter hohem Druck kann es bei Unaufmerksamkeit zur Luftembolie kommen. Klinische Symptome sind Zyanose, Dyspnoe, Schock und eventuell Herzstillstand (119). Weldon und Odell (262) führten einen Todesfall nach einer ATT auf eine Luftembolie zurück. Insgesamt dürfte es sich aber um einen selten zu beobachtenden Zwischenfall handeln.

Retrolentale Fibroplasie:

Nicht übersehen werden dürfen Hinweise in der Literatur, daß die ATT beim NG ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer retrolentalen Fibroplasie mit sich bringt (2, 14, 102). Als pathogenetische Mechanismen werden eine Unreife der Retinagefäße bei NG und FG diskutiert, sowie eine erhöhte Sauerstoff-Toxizität durch das nach der Bluttransfusion erhöht verfügbare und besser sauerstofftransportierende HbA.

Nach neueren Untersuchungen von Lechner et al. (142) ist das Auftreten einer retrolentalen Fibroplasie allerdings nicht mit ATT bei NG und Bluttransfusionen,

sondern eher mit einer länger als 4 Tage dauernden Sauerstofftherapie korreliert.

Nekrotisierende Enterocolitis und Darmperforation:

Nach Binder und Weißenbacher (32) wurden bis 1974 über 30 Fälle einer Darmperforation nach ATT beschrieben. Dem Geschehen liegt eine Ischämie der Darmwand zugrunde, die auf eine Änderung der Hämodynamik im Pfortadersystem, toxische Substanzen aus dem Polyvinylkatheter, infektiöse Ursachen oder eine lokale Shwartzman-Reaktion zurückgeführt werden könnte. Inwieweit die Enterocolitis aber eine Komplikation der ATT oder der Rh-Inkompatibilität ist, läßt sich z. Z. nicht entscheiden, da bisher alle Fälle nach ATT wegen Rh-Inkompatibilität beobachtet wurden (115).

Komplikationen durch Nabelvenenkatheterismus:

Die Nabelvenenkatheterisierung, über welche die ATT meist durchgeführt wird, kann die Ursache für Thrombosen und Infektionen darstellen. Die Thrombosehäufigkeit wird mit 3 bis 33 % angegeben (32, 132). Als Spätkomplikation kann sich über eine Pfortaderthrombose eine Leberzirrhose mit anschließendem Pfortaderhochdruck entwickeln (161a). Daneben darf die Gefahr der Auslösung von Nabelkatheterinfektionen nicht übersehen werden (140a).

Elektrolytverschiebungen:

Der Energiestoffwechsel der Erythrozyten wird während der Aufbereitung von Konservenblut erheblich beeinflußt. Es kommt zu einer Verschiebung des Kalium/Natrium-Quotienten in der Zelle, d. h. das Plasma wird hyperkaliämisch und hypoatriämisch. Mit ACD (acid-citrate-dextrose) aufbereitetes Blut ist wegen des kalziumbindenden Zitrateffekts meist zusätzlich hypokalzämisch. Bei der ATT mit ACD-Blut kann es daher zu beträchtlichen Änderungen im Elektrolythaushalt des transfundierten Patienten kommen.

Aus Untersuchungen von Miller et al. (163) läßt sich er-

sehen, daß während der ATT bei erythroblastotischen Kindern der Kalium-Spiegel steigt, besonders, wenn das Blut älter als 9 bis 21 Tage war. Gleichzeitig besteht die Gefahr einer Hypokalzämie. Beide Zustände können die Herzfunktion beeinträchtigen. Allerdings konnte nicht eindeutig gezeigt werden, daß hohe Kalium-Spiegel für Transfusionszwischenfälle verantwortlich sind. Farquhar und Smith (81) konnten ebenfalls keine direkte Beziehung zwischen Elektrolytentgleisung und Transfusionsreaktionen aufstellen. Bolande et al. (38) schließen allerdings nicht aus, daß Herzstillstände, auch mit tödlichem Ausgang, durch eine rasche Transfusion hyperkaliämischen Blutes verursacht werden können. Da das Blut vor allem bei Aufbewahrung über 1 Woche stärker hyperkaliämisch wird, ist möglichst frisches Blut (1 bis 4 Tage alt) für eine ATT zu verwenden. Bei einer manifesten Hyperkaliämie scheinen Kalziumsalzinfusionen oder auch die Gabe von Insulin einen günstigen Effekt zu haben (163).

Kreuger (135) konnte keine signifikante Änderung im Kaliumspiegel nach ATT mit ACD-Blut feststellen.

Die Kalziumionenkonzentration sinkt während einer ATT mit ACD-Blut, erreicht aber kurz nach der ATT wieder Normalwerte. Der geringe Abfall der Kalziumionenkonzentration konnte durch den deutlichen Einstrom von Kalziumionen aus dem extravaskulären Raum ausgeglichen werden (96, 135).

Während bei Infusionen einer Kalziumglukonatlösung während einer ATT die totale Kalziumkonzentration im Serum steigt, wird die Kalziumionenkonzentration nicht beeinflußt. Bei sehr niedrigem Kalziumspiegel, wie er bei FG nicht selten ist, scheinen Kalziumsalzinfusionen angezeigt zu sein.
Zitrat, das bei der Aufbereitung von Blutkonserven als Antikoagulans verwendet wird, wird bei einer ATT mit Konservenblut in großen Mengen infundiert. Aus den Untersuchungen von Wexler et al. (264) und Ames et al. (11) läßt sich ersehen, daß der Zitratspiegel während

Transfusionen mit ACD-Blut steigt, mit besonders hohen Serumwerten bei erythroblastotischen Kindern; damit geht eine Senkung des Kalziumspiegels einher. Die meisten Kinder können das Zitrat rasch metabolisieren. Allerdings muß man bei erythroblastotischen Kindern und FG mit funktionell unreifen oder krankheitsbedingt geschädigten Leberzellen und/oder eingeschränkter Nierenfunktion mit einer verzögerten Elimination rechnen.

Kreuger (135) stellte nach ATT mit ACD-Blut eine signifikante Verminderung des Plasmachlorids fest, sowie ein Ansteigen des Plasmaphosphats, was er mit Einströmen von Phosphat aus dem extravaskulären Raum erklärt.
(Eine Zusammenfassung über Elektrolytverschiebungen nach ATT gibt Tab. 6).

6. Mikrobiologische Überlegungen zur ATT

a) Übertragung von Mikroorganismen

Bakterielle Kontamination des Spenderbluts:

Auf drei Wegen können Mikroorganismen bei einer Transfusion in den Empfängerorganismus gelangen: über kontaminiertes Infusionsbesteck, über eine Kontamination der Blutkonserve oder an der Einstichstelle der Transfusionskanüle. Besonders gefährlich sind endotoxinproduzierende, vorwiegend gramnegative Bakterien. Symptome wie Fieber, Blutdruckabfall und heftige Muskelschmerzen treten auch nach geringen Transfusionsmengen etwa 20 Minuten nach Transfusionsbeginn auf (63). Habibi und Salmon (112) berichten von einer Letalität um 56 % durch septischen Schock infolge bakterieller Kontamination des Transfusionsbluts.

Transitorische Bakteriämie:

Nelson et al. (180) stellten bei der Untersuchung von 100 ATT fest, daß sich eine transitorische Bakteriämie in etwa 10 % der Fälle ereignet. Nur bei 2 von den untersuchten 81 Kindern wurde die klinische Diagnose Sepsis gestellt, nicht aber in zeitlichem Zusammenhang mit der ATT.

Tab. 6 Elektrolytveränderungen und therapeutische Gegenmaßnahmen nach ATT mit ACD-Blut. (+ = Anstieg über die Norm; - = Abfall unter die Norm)

Elektrolyte	Effekt	Bemerkungen	Therapeutische Maßnahmen	Autoren
Kalium	+/-	+ bei FG und über 9 Tage altem Blut Mögliche Ekg-Veränderungen Herzstillstand	Ca-Salzinfusionen Insulingaben	Miller et al. (163) Bolande et al. (38) Farquhar and Smith (81) Kreuger (135)
Natrium	+/-			Kreuger (135)
Chlorid	-			
Kalzium	+/-	- bei FG	Ca-Salzinfusionen	Gershanik et al. (96) Kreuger (135)
Magnesium	+/-			Kreuger (135)
Phosphat	+			Kreuger (135)
Zitrat	+	kann bei reifen NG rasch metabolisiert werden	Ca-Salzinfusionen	Ames et al. (11) Wexler et al. (264) Farquhar and Smith (81)

Übertragung von Infektionskrankheiten mit dem Transfusionsblut:

In 0,5 bis 0,8 % aller Vollbluttransfusionen kann es nach 60 bis 120 Tagen Inkubationszeit zu einer Serumhepatitis kommen (117).
Dabei sind alle klinischen Verlaufsbilder möglich, von der schweren akuten Leberzellnekrose bis zu anikterischen und subklinischen Hepatitiden.

Auch bei ATT besteht die Gefahr der Übertragung einer Serumghepatitis. King et al. (130) beobachteten bei 2 Kindern etwa 60 Tage nach der ATT eine relativ gutartig verlaufende Hepatitis. Valderrama und Strauss (253) dagegen berichteten von einer tödlich verlaufenden Hepatitis 56 Tage nach einer ATT bei einem NG. Die Gefahr, eine Serumhepatitis bei Bluttransfusionen zu übertragen, wird aber in zunehmendem Maße durch regelmäßige Untersuchungen der Blutspender reduziert, indem mit empfindlichen Nachweismethoden potentielle Viruserträger aufgedeckt werden.

Aber nicht jede transfusionsbedingte Hepatitis muß durch die Übertragung eines durch das Hepatitis-Virus B infizierten Blutes bedingt sein. Feinstone et al. (83) machen dafür auch andere, bisher nicht sicher identifizierte infektiöse Agentien verantwortlich. Nach neueren Untersuchungen scheinen sich die meisten Posttransfusionshepatitiden nach Selektion von HBs-Antigen-positiven Spendern aus "NonA-NonB"-Infektionen, der sog. Hepatitis "C" zu rekrutieren (8).

Die Annahme, daß auch Zytomegalieviren bei Bluttransfusionen übertragen werden, wurde durch die Untersuchungen von Prince et al. (199) unterstützt, die bei 7 % von 59 Patienten komplementbindende Antikörper gegen das Zytomegalievirus nach wiederholten Bluttransfusionen nachweisen konnten.

Die Übertragung von Treponema pallida ereignet sich eher

selten, da die Treponemen bei einer Aufbewahrung des Blutes über 4 Tage bei 4° Celsius bereits abgetötet werden. Gefahr besteht dann, wenn Frischblut oder Warmblut von Spendern verwendet wird, die sich in einer bakteriämischen, seronegativen Phase befinden (119). Die Übertragung einer Malaria läßt sich weitgehend durch Aussondern von Malariakranken als Blutspendern vermeiden.

b) Ausschwemmen von Erregern und Toxinen

Bei einer ATT ist nicht nur an die Übertragung von Mikroorganismen mit dem Spenderblut zu denken, sondern auch an den umgekehrten Vorgang, nämlich an das Ausschwemmen von Erregern. In den Arbeiten über ATT bei septischen Infektionen und Verbrennungen wird darauf hingewiesen, daß mit einer ATT Erreger und Toxine ausgeschwemmt werden. Inwieweit dieser Effekt klinisch bedeutungsvoll ist, ist bisher wenig untersucht worden. Robertson (209) hat schon sehr früh die Wirkung der ATT auf die Keimzahlreduktion bei der Sepsis verfolgt. Bei einer Pneumokokkensepsis wurden vor und nach der ATT jeweils 1 ccm Blut für quantitative Blutkulturen abgenommen. Beim Auszählen der gewachsenen Bakterienkolonien fanden sich auf der Agrarplatte vor der ATT 25 Kolonien (nach 48 Stunden Bebrütung) und nach der ATT 2 Kolonien (nach 24 Stunden Bebrütung). In Tierversuchen konnte der positive Effekt der ATT auf die Eliminierung von Endotoxin bei experimentell erzeugtem septischem Schock nachgewiesen werden (147, 176).

Wenn man bedenkt, daß bei einer septischen Infektion ein Streuherd vorliegt, so kann die ATT nur den Effekt einer vorübergehenden Keimzahlverminderung im peripheren Blut haben. Keime und Toxine werden aber von dem höheren Konzentrationsgefälle "Streuherd" in die Blutbahn nachdiffundieren. Aus diesem Grunde wäre eine zweite ATT nach 12 bis 24 Stunden zu erwägen, um den Ausschwemmeffekt zu optimieren.

7. Hämatologische und hämostaseologische Überlegungen zur ATT

Bei den Auswirkungen der ATT auf zelluläre Elemente und Plasmakomponenten des Blutes ist folgendes zu überlegen: Die Austauschrate der Blutelemente folgt einer Exponentialfunktion; daraus ergibt sich, daß unmittelbar nach der ATT die Zusammensetzung des zirkulierenden Blutvolumens dem Spenderblut ähnlich ist. Werden daher Blutbestandteile mit dem Spenderblut nicht übertragen, dann ist zu überlegen, wie schnell der kindliche Organismus aus seinen Reserven oder durch Neubildung die Lücken auffüllen kann.

a) Leukopheretischer Effekt der ATT

Neutrophile Granulozyten können in vitro in Zitratlösung nur kurze Zeit überleben, sie werden irreversibel zerstört. Nach 48 Stunden zeigten sie zwar noch eine normale Funktion, aber die Ausbeute aus einer Blutprobe war deutlich vermindert (40). Der größte Teil wird bereits während der ATT aus der Blutbahn eliminiert (202). Wieviele mononukleäre Zellen mit dem Spenderblut übertragen werden, ist bisher unbekannt. Man vermutet, daß die meisten 3 Stunden nach der Transfusion aus der Blutbahn entfernt sind (196). Der größte Anteil von Spenderlymphozyten im Empfängerblut fand sich unmittelbar nach der ATT mit durchschnittlich 9 % an der Gesamtlymphozytenzahl; der Anteil war nach 3 Wochen auf 1 % gesunken (94). Über eine verlängerte Überlebenszeit von transfundierten mononukleären Zellen bei NG wird allerdings berichtet, worauf noch an anderer Stelle eingegangen wird (S. 56).

Prindull und Prindull (202), Phibbs (196) und Xanthou et al. (269) kamen in voneinander unabhängig durchgeführten Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß während der ATT eine bedeutende Reduktion aller weißen Blutzellen erfolgt. Dabei wurde durchwegs ACD-Blut verwendet. In den genannten Arbeiten wird nicht unterschieden in der Verwendung von Konservenblut bzw. Frischblut; Xanthou

et al. (269) geben das Alter des Blutes mit 1 bis 7 Tagen an. Nach der ATT konnten Xanthou et al. (269) signifikant geringere Werte bei Granulozyten und Eosinophilen nachweisen, verglichen mit denen des Spenderbluts. Dies ist wahrscheinlich, da diese kurzlebigen Zellen (die Halbwertszeit von Granulozyten im Blut beträgt 6 bis 7 Stunden, die von Eosinophilen 8 bis 12 Stunden) wie bereits oben erwähnt bei der Blutaufbewahrung rasch zerstört werden und außerdem im kindlichen Organismus hauptsächlich über die Lungen eliminiert werden (9).

Für Monozyten und Lymphozyten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der Grund hierfür kann einmal in einer langsameren Elimination von Lymphozyten aus der Blutbahn und in einem rasch mobilisierbaren Lymphozytenpool gesucht werden (202). Phibbs (196) kommt zu der Annahme, daß NG eine große Leukozytenreserve besitzen, da der theoretisch erwartete leukopheretische Effekt, nämlich eine Reduktion von Leukozyten auf 14 % des Ausgangwertes nicht eintritt, unter der Voraussetzung, daß das Spendervolumen dem ausgetauschten kindlichen Blutvolumen gleich ist. Genauere Untersuchungen über Leukozytenreserven beim NG haben Prindull und Prindull (202) durchgeführt.

Für jeden Zelltyp konnte bald nach der ATT ein Anstieg mit einem Gipfel in den darauffolgenden 7 Tagen festgestellt werden (269). Beim Vergleich der absoluten Zellzahlen von NG gleichen Alters mit und ohne ATT waren bei ATT-Kindern Granulozyten und Eosinophile signifikant erhöht, Lymphozyten im Normbereich und Monozyten vermindert (269). Über ähnliche Ergebnisse berichtete Ballowitz (18) bereits 1952: In den ersten Tagen nach ATT wegen Icterus gravis kam es im allgemeinen zu einem Anstieg der Gesamtzahl der Leukozyten, dann relativ rasch zu einem Angleichen an die Werte gesunder Neugeborener.

Über die Funktion der Granulozyten nach der ATT ist bekannt, daß - gemessen mit Hilfe des NBT-Tests - keine Unterschiede in der metabolischen Granulozytenaktivität

vor und nach der ATT festgestellt werden konnten (203).

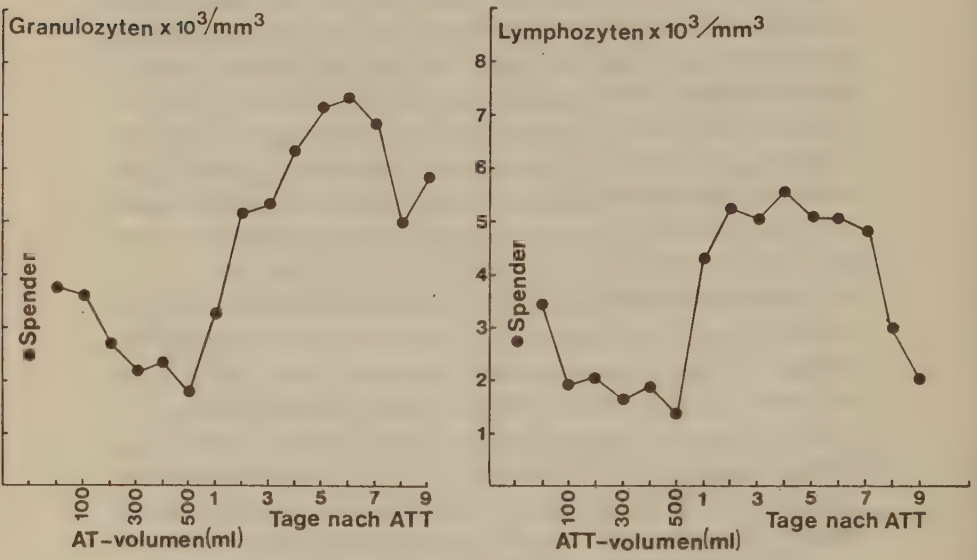

Abb. 1 Verlauf von Granulozyten und Lymphozyten während und nach ATT bei 13 NG (Xanthou et al. (269))

b) Auswirkungen der ATT auf Zahl und Funktion der Erythrozyten

Erythrozytenzahl und Hämoglobinkonzentration nach ATT:

Kreuger und Wranne (135) untersuchten Änderungen der Hb-Konzentration mit der ATT. Sie verwendeten konzentriertes ACD-Blut, d. h. 125 ml des Plasma-ACD-Gemisches wurden von einer Konserve abgetrennt, und Blut, das nicht älter als 96 Stunden war. Der Gewinn oder Verlust von Hämoglobin war eng mit der Hb-Konzentration des Kindes vor den ATT und der Hb-Konzentration im Spenderblut korreliert. Im Durchschnitt sank die Hämoglobinmasse um mehr als 10 % des Wertes vor der ATT bei Kindern, deren Hb-Konzentration im Normbereich lag. Bei anämischen Kindern würde damit der Hb-Wert steigen. Hämatokritbestimmungen

sind weniger geeignet, um eine Aussage über die Menge an übertragenen Erythrozyten zu gewinnen, da das Standard-ACD-Blut hypoosmolar ist und die Erythrozyten daher überhydriert sind.

Über eine in der 3. Woche nach der ATT beginnende und bis in den 3. Monat anhaltende Anämie berichtete Ballowitz (17, 18). Die Anämie bildete sich auch ohne Behandlung zurück. Die Ursache der Anämie ist auf eine Verminderung der Blutregeneration, einen Knochenmarksschaden zurückzuführen, der aber wahrscheinlich im Krankheitsprozeß als solchem zu suchen ist. Ähnliche Befunde wurden auch bei Icterus gravis-Fällen ohne Behandlung mit der ATT beschrieben (17, 18).

Überlebenszeit und Funktion der mit der ATT transfundierten Erythrozyten:

Seelemann (227) kam unter Verwendung der Differentialagglutination mit Hilfe der Ashby-Technik zu dem Ergebnis, daß transfundierte Erwachsenenerythrozyten der Gruppe rh-negativ im Organismus eines Kindes mit Erythroblastosis fetalis normal lange überleben.

Das Blut Neugeborener hat im Vergleich zu Erwachsenenblut eine höhere O_2-Affinität, was eine erschwerte O_2-Abgabe an die Gewebe bedeutet. Die O_2-Dissoziationskurve von NG ist nach links verschoben, entsprechend dem Anteil an fetalem Hämoglobin (11). Die Erythrozyten von NG enthalten normalerweise 75 % fetales Hb. Durch die Übertragung von Erwachsenenblut mit einem hohen Gehalt an HbA könnte man die Gewebsoxygenierung verbessern, da die O_2-Affinität von HbA geringer ist.

Die Funktion der Erythrozyten, Sauerstoff ans Gewebe abzugeben, hängt vor allem auch von der intraerythrozytären 2,3-DPG-Konzentration ab. Kranke Kinder, insbesondere Kinder mit einem Atemnotsyndrom, zeigen niedrigere 2,3-DPG-Spiegel als normale Kinder (69). NG, die ATT mit frischem Erwachsenenblut erhielten, wiesen eine vermehrte 2,3-DPG-Fraktion auf, eine Verschiebung der O_2-

Bindungskurve nach rechts und eine O_2-Abgabefähigkeit, die Werte von 6 Monate alten Kindern erreichte (69). Für ATT soll daher nur weniger als 24 Stunden altes Blut verwendet werden, besonders bei schwer kranken Kindern mit verminderter peripherer Durchblutung, da im ACD-Blut bereits nach einigen Tagen Aufbewahrung durch Änderungen im pH die 2,3-DPG-Konzentration erheblich sinkt, und damit die O_2-Abgabe an die Gewebe vermindert ist (68).

Auswirkungen der ATT auf die Erythropoese:

Die Erythrozytenproduktionsrate gemessen am Eisen-Metabolismus und an cytologischen Knochenmarksuntersuchungen war nach ATT bei 3 Erwachsenen mit hereditärer Sphärozytose und einem Patienten mit erworbener hämolytischer Anämie unverändert (80).

Nach neueren Untersuchungen bestehen bei NG allerdings qualitative Unterschiede in den neuproduzierten Erythrozyten. Nach ATT wegen Rh-Inkompatibilität und AO-Inkompatibilität erhöhte sich in der 2. Woche nach der ATT die Zahl HbF tragender Erythrozyten, während sie bei normalen NG zu diesem Zeitpunkt schon sinkt (92).

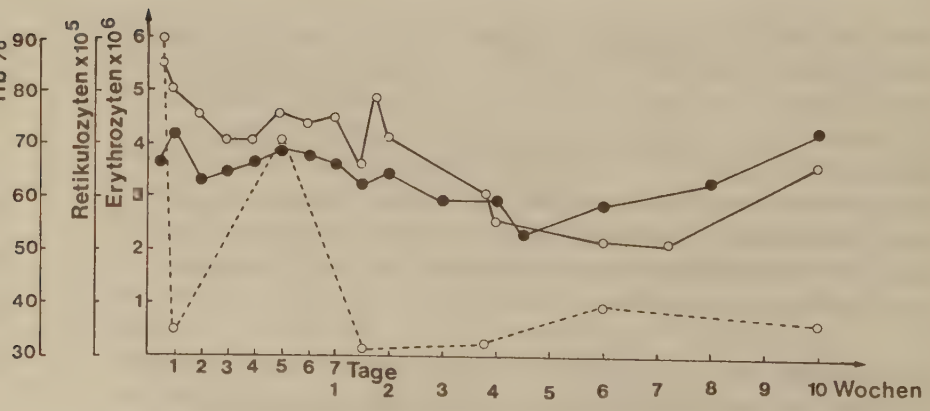

Abb. 2 Verlauf von Hämoglobin (o——o), Erythrozyten (●——●) und Retikulozyten (o---o) nach ATT bei Ikterus gravis (nach Ballowitz (18)

c) Übertragung von Thrombozyten mit der ATT

Inwieweit sich Thrombopenien, wie sie bei septischen NG häufig beobachtet werden, mit der ATT günstig beeinflussen lassen, ist bisher unzureichend untersucht worden. Nach 48 Stunden Blutaufbewahrung haben die Thrombozyten nur noch eine geringe hämostatische Funktion. Mit einer Einheit Frischblut überträgt man etwa 1×10^{11} Thrombozyten, von denen 65 % in der Blutbahn nachweisbar werden (43). Der Zuwachs an Thrombozyten läßt sich mit folgender Formel ausdrücken:

$$\text{Zuwachs} = 2/3 \times \frac{N \times 0{,}75 \times 10^{11}}{\text{geschätztes Blutvolumen}}$$

wobei N die Zahl der transfundierten Blutkonserven bedeutet. Bei einem normalgewichtigen NG von 3000 g würde das geschätzte Blutvolumen etwa 240 bis 300 ml betragen (80 bis 100 ml/kg KG). Setzt man diese Zahl in obige Formel ein und nimmt als Transfusionsmenge eine Blutkonserve, so ergäbe sich mit dieser Transfusion ein Zuwachs von 20.800 Thrombozyten pro mm^3. Da aber mit einem "Zwei-Volumen-Austausch" etwa 90 % der zirkulierenden Thrombozyten ausgeschwemmt werden, hätte das NG am Ende der ATT eine schwere Thrombopenie. Es stellt sich daher die Frage, wie rasch und in welcher Menge während und kurz nach der ATT Thrombozyten aus einer Thrombozytenreserve in die Blutbahn abgegeben werden können.

Nach Untersuchungen von Spears et al. (233), die ATT mit weniger als 48 Stunden altem CPD-Blut durchführten, sanken die Thrombozytenwerte unmittelbar am Ende der ATT auf Werte, die unter denen, der im Spenderblut gezählten Thrombozytenwerte lagen, erreichten aber 72 Stunden nach der ATT wieder kindliche Ausgangswerte.

In der Literatur finden sich Hinweise auf gute Erfolge in der Anwendung der ATT bei Thrombozytopenien (52, 191). Dabei handelt es sich um Thrombozytopenien, die durch eine Isoimmunisierung ausgelöst wurden: Posttransfusions Purpura (52, 230) und neonatale isoimmunologische throm-

bozytopenische Purpura (191). Beide Autorengruppen weisen darauf hin, daß die guten Resultate mit der ATT auf die Ausschwemmung von Antikörpern bzw. Antigenen zurückzuführen sind und weniger auf die direkte Substitution der Thrombozytopenie durch Übertragung von Spenderthrombozyten.

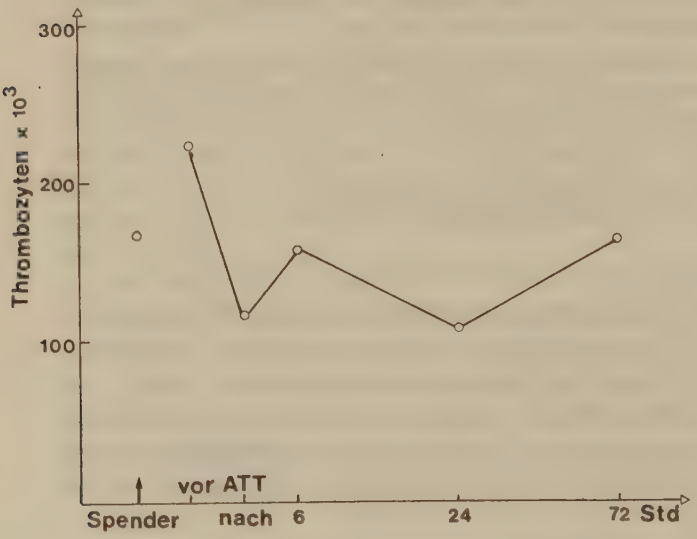

Abb. 3 Verlauf der Thrombozytenwerte bei einem NG nach ATT wegen Hyperbilirubinämie mit weniger als 48 Stunden altem Blut (nach Spears et al. (233))

d) Auswirkungen der ATT auf das plasmatische Gerinnungssystem:

Die disseminierte intravaskuläre Koagulation (= DIC) ist eine häufige Komplikation bei septischen Infektionen des NG. Bei 12 NG-Sepsisfällen konnten 8 Patienten mit einer DIC gefunden werden (4). Neben niedrigen Spiegeln von Fibrinogen und Faktor V bestand außerdem eine Thrombozytopenie. Die Wirksamkeit einer Heparintherapie ist begrenzt (61). Gute Erfolge in der Behandlung der DIC bei NG und einem 4 Jahre alten Kind erzielten Gross und Melhorn (110)

durch ATT mit 12 bis 72 Stunden altem Citratblut. Bei 4 von 5 Patienten kehrten die Gerinnungsfaktoren nach der ATT in den Normbereich zurück. Die DIC hatte ihre Ursache bei 2 Patienten in einer Sepsis (ß-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A), bei 2 weiteren Patienten in einem Atemnotsyndrom. Auch andere Autoren kamen zu ähnlich guten Ergebnissen in der Anwendung der ATT bei DIC (78, 145, 231).

Über Erfahrungen in der Wirkung der ATT auf die Blutgerinnung berichten Gottuso et al. (102) 3 Gruppen von Kindern (erstens Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g; zweitens Kinder mit einem schweren Atemnotsyndrom; drittens Kinder mit verlängerter PTT und Azidose oder Hypoxämie), erhielten eine ATT mit einem weniger als 72 Stunden alten CPD-Blut. Bei 59 % der Kinder wurde 12 Stunden nach der ATT eine normale PTT gemessen, während Kinder ohne ATT in 39 % der Fälle 12 Stunden nach Therapiebeginn eine PTT von weniger als 60 Sekunden aufwiesen. Allerdings konnte bei den AT-Kindern die Normalisierung der PTT nicht mit dem klinischen Verlauf korreliert werden. Die guten Ergebnisse mit der ATT führen die Autoren (102) eher auf eine mögliche Verbesserung der Lungendurchblutung zurück. Im Gegensatz dazu sehen De Lemos et al. (66) gerade in der Normalisierung der PTT ein wichtiges Kriterium für die Anwendung der ATT beim Atemnotsyndrom.

Spears et al. (233) untersuchten die Gerinnungsfaktoren I, II und V vor und nach ATT bei Termingeborenen mit weniger als 48 Stunden altem CPD-Blut. Das Spenderblut zeigte Normalwerte, während bei den NG vor der ATT Faktor I und V leicht erhöht und Faktor II signifikant erniedrigt waren. Während der ATT sanken Faktor I und V leicht, erreichten nach der ATT rasch wieder Ausgangswerte. Faktor II war unmittelbar nach der ATT erhöht und sank im Verlauf von 72 Stunden nach der ATT wieder auf Ausgangswerte ab.

Klose et al. (133) untersuchten die Wirkung der ATT auf das Gerinnungssystem bei der Verwendung von ACD-Blut oder heparinisiertem Frischblut. Bei 14 NG, die wegen Sepsisverdacht und Hyperbilirubinämie bei Blutgruppenunverträglichkeit eine ATT mit ACD-Blut erhielten, war das Gerinnungspotential nach der ATT deutlich gestiegen: der Quickwert und Fibrinogenspiegel erhöhten sich, die PTT und die Thrombinzeit verkürzten sich. Bei der Verwendung von Heparinblut (300 - 400 E/100 ml AT-Blut) war nach der ATT der Quickwert unmeßbar verlängert, die einzelnen Faktoren des Prothrombinkomplexes (II, VII, IX, X) signifikant erhöht, der Fibrinogenspiegel erhöht und die PTT und Thrombinzeit als Folge der Heparinwirkung auf unmeßbare Zeit verlängert. Die Autoren halten daher den Zusatz von 200 E Heparin/100 ml AT-Blut für ausreichend.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß für die ATT mit Heparinblut 2 therapeutische Ziele verfolgt werden können: erstens die Unterbrechung des erhöhten Umsatzes an Gerinnungsfaktoren durch das zugeführte Heparin und die Entfernung von Substanzen, die den Verbrauch an Gerinnungsfaktoren unterhalten, zweitens die Substitution von Gerinnungsfaktoren (133). Dabei ist zu beachten, daß nur Frischblut eine normale Menge aller Gerinnungsfaktoren enthält (43). Außerdem enthalten Blutkonserven immer einen geringen Anteil an "aktivierten Gerinnungsfaktoren", die eine DIC begünstigen können.

8. Auswirkungen der ATT auf andere Serumbestandteile

a) Die ATT und Plasmaeiweißveränderungen

Ballowitz (18) stellte in ihren Untersuchungen eine Senkung des Plasmaeiweißspiegels nach ATT bei Hyperbilirubinämien fest, die sie auf die Verdünnung des Spenderbluts mit Citrat und Glucose zurückführte. Andere Autoren (135, 179) kamen zu dem Ergebnis, daß ATT die Gesamteiweißwerte im Plasma nicht beeinflussen. Über Immunglobuline wird an anderer Stelle ausführlich berichtet (S.52).

b) Die ATT und Senkung des Bilirubinspiegels

In der routinemäßigen Anwendung hat die ATT ihre größte Bedeutung in der Behandlung von Hyperbilirubinämien bei Rh-Inkompatibilität, ABO-Inkompatibilität und Hyperbilirubinämien des NG unklarer Genese. Mit der ATT wird vor allem der drohenden Gefahr des Kernikterus begegnet, der durch das nicht konjugierte Bilirubin verursacht wird. Der Bilirubinauswascheffekt ist eng mit der Bilirubinkonzentration im Plasma vor der ATT korreliert (135). Erhöhte Bilirubinspiegel werden häufig auch bei septischen Infektionen des NG gefunden. Neben seiner toxischen Wirkung auf das Zentralnervensystem scheint es auch einen hemmenden Einfluß auf die zelluläre und humorale Immunität auszuüben, was gerade im Zusammenhang mit Infektionen von Bedeutung ist. Rola-Pleszczynski et al. (211) konnten zeigen, daß die lymphoproliferative Antwort von Lymphozyten auf PHA-Stimulation bei steigender Serumbilirubinkonzentration vermindert wurde. Bei FG war der Suppressionseffekt besonders stark. Nejedla (179) stellte eine signifikante Unterdrückung der Antikörperproduktion gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis bei Kindern mit neonataler Hyperbilirubinämie fest. Es ist aber unbewiesen, ob dieser immunsuppressive Effekt der Hyperbilirubinämie auch zu signifikant erhöhter Infektionsanfälligkeit führt. Aus oben genannten Überlegungen könnte eine ATT zur Behandlung der NG-Sepsis für die noch aus anderen Gründen abwehrschwachen NG und FG von besonderem Vorteil sein.

9. Immunologische Überlegungen zur Austauschtransfusion

NG und FG zeigen aufgrund ihrer immunologischen Unreife eine erhöhte Disposition für Infektionen. Im folgenden wird darauf eingegangen, inwieweit NG und FG quantitative oder funktionelle Defekte in ihrer immunologischen Ausstattung zeigen, wie diese mit einer ATT zu beeinflussen sind und ob die ATT Risiken in immunologischer Hinsicht nach sich ziehen kann.

a) Die immunologische Situation des NG

A) Unspezifische Immunmechanismen:

Haut als "Barriere":

Haut und Schleimhäute wirken als Schutzwall gegen das Eindringen von Keimen. Ein Beispiel für die erhöhte Verletzlichkeit und Permeabilität von Membranen bei NG ist die im Vergleich zu Erwachsenen durchlässigere Blut-Liquorschranke. Daher ist u. a. zu erklären, daß ein hoher Prozentsatz der septischen NG-Infektionen mit Meningitiden einhergeht. Durch Zirkulationsstörungen und perinatale Hypoxämien können Defekte vor allem in der intestinalen Schleimhaut auftreten und das NG für Infektionen prädisponieren (101, 252).

Zelluläre Infektionsreaktion:

Die unspezifische Entzündungsantwort scheint bei NG und FG nicht voll ausgeprägt zu sein. Eitzmann and Smith (79) konnten qualitative Unterschiede in der Antwort auf einen Entzündungsreiz bei NG beobachten. Sie testeten die Entzündungsreaktion mit der Rebuck'schen Hautfenster-Methode durch sterile Abrasion der Haut und stellten fest, daß bei NG nach einer anfänglichen Eosinophilie, die sie allerdings nur bei 2 bis 21 Tage alten NG sahen, die mononukleären Zellen langsamer und weniger intensiv ins Entzündungsgebiet wanderten. Auch Prindull (200, 201) kam zu einem ähnlichen Ergebnis: er folgerte aus seinen Untersuchungen, daß NG eine mangelhafte Fähigkeit zur selektiven Konzentrierung von Entzündungszellen im Entzündungsgebiet haben.

Chemotaxis:

Miller (168) verglich zelluläre und humorale Faktoren der Chemotaxis bei NG und Erwachsenen. Leukozyten wurden in ihrer Fähigkeit getestet, gegen chemotaktische Faktoren von normalem Serum zu wandern. Granulozyten von NG zeigten dabei eine signifikant geringere Migration als die von Erwachsenen, ohne Unterschied, ob die chemotaktischen

Serumfaktoren von grampositiven oder gramnegativen Bakterien oder von Antigen-Antikörperkomplexen erzeugt wurden. Bei der Inkubation von Standardgranulozyten mit Seren von Erwachsenen und NG wurde in NG-Seren ein viel geringerer "chemotaktischer Faktor" gefunden. Aus diesen Untersuchungen kann gefolgert werden, daß NG unfähig sind, eine Infektion rasch zu lokalisieren.

Opsonisierung - Komplement und Properdin:

Das Serum enthält ein System von Opsoninen, welche die Oberfläche der Bakterien ändern und so für die Phagozytose zugänglicher machen. Als Opsonine können wirken: 1.) spezifische Antikörper, vor allem IgG_1, IgG_3 und IgM, 2.) spezifische Antikörper und 3.) Komplement, über die Aktivierung von C3 über den klassischen Weg C1, C4, C2, 4.) ein nicht erregerspezifischer Mechanismus der Opsonierung, das hitzelabile Opsoninsystem, das sog. Properdinsystem, bei dem z. B. Endotoxine C3 über einen Nebenpaß aktivieren. NG-Serum zeigt eine verminderte Opsonisierungsfähigkeit (87, 159). LBW-Kinder (= low birth weight) unter 1925 g hatten inadäquate Opsonine gegen Staphylokokkus aureus und Serratia marcescens. Mit Erwachsenenopsoninen töteten die Leukozyten von LBW-Kindern Bakterien normal ab (87). Forman und Stiehm (87) sehen die verminderte Opsonisierungsfähigkeit bei untergewichtigen NG in der geringen IgG-Konzentration begründet.

Mc Cracken und Eichenwald (159) führen die verminderte Opsonisierungsfähigkeit bei NG unter 3000 g auf einen Mangel an C3 zurück, dessen Konzentration wiederum mit dem Geburtsgewicht korreliert ist. Nach Dossett et al. (74) liegt ein Grund für die mangelhafte Opsonisierungsfähigkeit bei NG in einem Fehlen von 19S-Immunglobulinen (= IgM).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die verminderte Opsonisierungsfähigkeit bei NG, FG und LBW-Kindern auf einen Mangel an Immunglobulinen und Komplement zurückzuführen ist.

Komplement ist ein System von Serumproteinen, die kaskadenartig zusammenspielen, um Effekte von Antigen-Antikörperreaktionen zu vermitteln. Bei NG beträgt die Konzentration der verschiedenen Komponenten des Komplementsystems etwa 50 % im Vergleich zu Erwachsenen (3, 212, 237). Die Synthese von C2, C4 und C5 beginnt schon in der 8. Schwangerschaftswoche (3), C3 ist in der 11. bis 14. Schwangerschaftswoche bereits nachweisbar, erreicht aber beim NG noch nicht die Erwachsenenwerte (205). FG und Termingeborene haben daher eine erniedrigte CH50 (= gesamthämolytische Aktivität) (86). Die Werte steigen mit zunehmendem Gestationsalter und erreichen nach 3 bis 6 Monaten post partum Erwachsenenwerte. Nach Stossel et al. (238) ist bei NG auch das Properdinsystem mangelhaft ausgebildet. 15 % der NG zeigen eine deutlich verminderte GBG-Konzentration (= glycinreiches b-Glycoprotein oder Faktor B), eine Komponente des Properdinsystems.

Die hämolytische Komplementaktivität (CH50) ist bei 12 Tage bis 12 Monate alten Kindern nur gering niedriger als bei Erwachsenen (44). Bakterielle Infektionen verursachen allerdings einen signifikanten Anstieg im Anfangsstadium der Infektion. Die totale hämolytische Komplementaktivität korreliert ebenso wie C3 mit dem Geburtsgewicht (159).

Phagozytose:

Die Bedeutung zellulärer und humoraler Faktoren beim Phagozytosevorgang ist schon über 70 Jahre bekannt. Bereits 1910 stellte Tunnicliff (247) einen relativen Mangel an "Phagozytoseaktivität" im Blut von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen fest.

Über die Ontogenese des phagozytären Systems ist bekannt, daß die Granulozytopoese bereits im zweiten Fetalmonat beginnt, während Monozyten erst im 4. bis 5. Monat in Milz und Lymphknoten erscheinen (170). Nach neueren Untersuchungen von Cocchi et al. (56) haben NG eine höhere Rate an nicht lebensfähigen Granulozyten als Erwachsene. Der Anteil fällt bis zur 4. Lebenswoche und bleibt dann konstant.

Über die Phagozytosefähigkeit von Granulozyten-NG gibt es eine Reihe von Untersuchungen mit unterschiedlichen Ergebnissen. Übereinstimmend mit mehreren Autoren (57, 74, 87, 159, 187) läßt sich sagen, daß isolierte Granulozyten von NG in der Gegenwart von Erwachsenenserum eine normale phagozytäre Aktivität zeigen. In niedrigeren Serumkonzentrationen jedoch fanden Miller (167) und Matoth (156) eine nicht effektive Phagozytose bei NG. Allgemein wurde die Phagozytose bei FG deutlich erniedrigt gefunden (98, 172). Gluck und Silverman (98) wiesen 1957 erstmals darauf hin, daß die verminderte Phagozytose auf das Fehlen von Serumfaktoren zurückzuführen sei, da nach Zugabe von Erwachsenenserum die Phagozytosefähigkeit erhöht werden konnte. Neuere Untersuchungen haben diese Beobachtung bestätigt (75, 87). Die Phagozytosefähigkeit von NG-Granulozyten wurde auch an Hand von metabolischen intrazellulären Veränderungen während der Phagozytose gemessen. Dabei gilt die Methode der Reduktion von Nitroblautetrazolium (= NBT) zu Formazan als Ausdruck der Hexosemonophosphatshuntaktivität. Nach Park et al. (187) war bei inaktiven Granulozyten von NG die Reduktion von NBT erhöht, während sie während der Phagozytose normale metabolische Aktivität zeigten. Cocchi et al. (55) beobachteten sowohl in Ruhe als auch nach Stimulation der Granulozyten mit Latexpartikeln eine erhöhte Reduktion von NBT. Allerdings war bei FG mit bakteriellen Infektionen die Reduktionsrate erniedrigt. Daraus schlossen die Autoren auf einen Defekt oder eine Überforderung zirkulierender NG-Granulozyten bei Infektionen. Coen et al. (57) vermißten allerdings die normale Stimulation des Hexosemonophosphatshunts während der Phagozytose und erklärten damit die verminderte bakterizide Aktivität der NG-Leukozyten. Nach neueren Untersuchungen von Tovo und Ponzone (245) sollen die Granulozyten von NG eine wirksame Phagozytose zeigen und die erhöhte spontane Reduktion von NBT auf humorale Faktoren zurückzuführen sein, die die Phagozytose stimulieren.

Bakterizide Aktivität von Granulozyten:

Die meisten Autoren kamen in ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß das "killing" von Bakterien durch NG-Granulozyten normal sei (75, 159, 170), Coen et al. (57) fanden allerdings bei 9 von 25 Termingeborenen die bakterizide Aktivität vermindert, trotz normaler phagozytärer Aktivität und unabhängig von Serumfaktoren. Bei FG stellten Cocchi und Marianelli (54) eine verminderte Bakterizidie fest. Auch "small for dates" zeigten eine verminderte granulozytäre Bakterizidie (204).

Interferonbildung:

Eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Virusinfekte spielt die Interferonbildung. Interferon wird von verschiedenen Zellen, so auch Lymphozyten, nach Stimulation durch Viren o. a. Substanzen produziert und hemmt die Virusvermehrung in der Zelle. Ray (206) konnte keine Unterschiede in der Interferonbildung bei Feten, NG und Erwachsenen feststellen.

Das retikuloendotheliale System (= RES):

Welche Bedeutung das RES, also die phagozytierenden Zellen in Sinusoiden von Leber, Milz und anderen Geweben in der Infektabwehr beim NG hat, ist noch wenig geklärt. Splenektomierte Tiere zeigen eine erhöhte Sepsisanfälligkeit, die aber auch andere Ursachen haben kann, als nur eine RES-Beeinträchtigung. Die Phagozytose im RES ist von einem bestimmten Plasmaprotein, einem a_2-Globulin, abhängig, das als Opsonin wirkt. NG haben signifikant geringere Mengen von diesem Opsonin (103).

Tab. 7 Schritte in der unspezifischen granulozytären und serumabhängigen Infektionsabwehr und ihr Funktionsgrad bei NG und FG im Vergleich zu Erwachsenen (N = normal, ↓ = vermindert, ↓↓ = stärker vermindert)

Chemotaxis		Opsonisierung		Phagozytose		"killing"	
FG	NG	FG	NG	FG	NG	FG	NG
↓	↓	↓↓	↓	↓	N-↓	↓	N-↓

B) Spezifische Immunmechanismen:

Zelluläre Immunität:

Beim Menschen wandern Stammzellen um die 8. Gestationswoche in den Thymus und differenzieren zu thymusabhängigen T-Lymphozyten (212, 237).

In vitro-Funktionsteste für T-Lymphozyten:

T-Zellen können nach Stimulation mit PHA (= Phythämagglutinin) im Thymus um die 12. Gestationswoche und im peripheren Blut zwischen der 20. und 21. Gestationswoche nachgewiesen werden (15). Pirofsky et al. (197) konnten bei Feten zwischen der 13. und 28. Woche im MLC-Test (= mixed lymphocyte culture) nachweisen, daß deren T-Zellen bereits auf fremde Histokompatibilitätsantigene antworten.

Davis und Galant (65) untersuchten die aktive Rosettenbildung von T-Lymphozyten mit Schafserythrozyten, die ein Maß für die Zahl von T-Lymphozyten darstellt. Im Nabelschnurblut von NG war die Rosettenbildungsrate geringer als bei Erwachsenen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch andere Autoren (73, 157). Säuglinge erreichen erst mit 12 Monaten die Rosettenbildungsaktivität von Erwachsenen. Bei Risikoneugeborenen verschiedenen Gestationsalters wurde die zelluläre Immunreaktivität mittels des Lymphozytentransformationstests bei Verwendung von PHA, Streptokokken- und E. coli-Antigen geprüft. Dabei kamen die Autoren (265) zu dem Ergebnis, daß mit Ablauf der 31. Schwangerschaftswoche ein voll ausgereiftes T-Zellsystem anzutreffen ist. Allerdings reagierte das lymphozytäre System in den ersten 7 Lebenstagen bei Risikokindern sehr depressiv auf eine bakterielle Primärstimulation. Bhaskaram et al. (33) untersuchten die zelluläre Immunität bei "small for date"-Kindern an Hand der quantitativen T-Lymphozyten-Bestimmung und der Inkorporation von H^3-Thymidin nach Stimulation mit PHA.

[illegible] waren diese Reaktion signifikant erniedrigt gegenüber normalgewichtigen gesunden NG.

In vivo-Funktionen von T-Zellen:

Gaisfort (93) testete die Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp mit einer BCG-Impfung bei der Geburt. 95 % der Kinder wurden tuberkulinpositiv, jedoch erst 2 bis 3 Wochen später als Erwachsene. Uhr et al. (249) sensibilisierten 2 bis 12 Monate alte Säuglinge perkutan mit DNCB (= Dinitrochlorbenzol) und bekamen so Hinweise auf die T-Zell-abhängige Kontaktüberempfindlichkeit. Zwischen FG und NG bestanden keine Unterschiede. Allerdings zeigten beide Altersgruppen weniger positive und weniger intensive Kontaktreaktionen als Erwachsene. NG verfügen über einen gut entwickelten Transplantatabstoßungsmechanismus. Transplantate von Erwachsenenhaut werden rasch abgestoßen (83).

Ganz allgemein läßt sich zusammenfassen, daß FG und NG zum Zeitpunkt der Geburt mit den Werkzeugen für die zelluläre Immunreaktion ausgestattet sind, aber sie haben noch nicht die Auseinandersetzung mit spezifischen Antigenen gehabt, die sie zu effektvollen Boosterreaktionen befähigen. Die T-Zellen sind also funktionell gesehen noch "virgin cells" (212).

Humorale Immunität - Immunglobuline:

Die humorale Immunität des NG wird von 2 Faktoren bestimmt: erstens von den passiv über die Plazenta und vom Colostrum erhaltenen Ak (= Antikörper) und damit auch vom Antikörpermuster der Mutter, zweitens von den Ak, die das NG selbst produziert.

Plazentagängige Antikörper:

Ab dem 38. Gestationstag ist IgG im fetalen Kreislauf als Ergebnis passiven Übertritts durch die Plazenta nachzuweisen. Der IgG-Spiegel steigt dann graduell mit dem

Fortschreiten der Schwangerschaft an und erreicht bei der Geburt mütterliche und oft auch höhere Spiegel (101, 212). Nach der Geburt fällt der Spiegel der passiv erhaltenen Ak exponentiell mit einer Halbwertszeit von etwa 3 bis 4 Wochen ab (251). Katabolismus und mangelhafte Eigenproduktion verursachen etwa im 3. Lebensmonat eine Periode physiologischer Hypogammaglobulinämie. Da der IgG-Spiegel mit dem Gestationsalter korreliert, haben FG einen niedrigeren Ausgangsspiegel und auch eine längere Periode physiologischer Hypogammaglobulinämie (116, 237). Siehe dazu Abb. 4.

Antikörper im Colostrum:

Colostrum, das eine wesentliche Rolle bei der Ak-Übertragung bei den neugeborenen Wiederkäuern spielt, hat nicht dieselbe Bedeutung beim menschlichen NG. Es wird angenommen, daß durch die Muttermilch dem NG eine gewisse Immunität gegen bakterielle Infektionen des Magen-Darmtrakts verliehen wird (122, 266). Vahlquist (251) mißt allerdings der Übertragung von Ak mit dem Colostrum keine große Bedeutung zu, da die Ak-Konzentration im Colostrum im Vergleich zum mütterlichen Serum sehr gering ist und eine Absorption im Intestinum nur bei großen Mengen von Ak-Gaben während der ersten Lebenstage gezeigt werden konnte. Sekretorisches IgA, das im Colostrum und in der Muttermilch gefunden wird und vor intestinalen Proteasen geschützt ist, bietet wahrscheinlich einen gewissen lokalen immunologischen Schutz an der Schleimhautoberfläche (6, 212).

Aktive Immunglobulinbildung des NG:

Das NG hat bei der Geburt eine normale Anzahl von B-Zellen, die aber noch nicht zu sekretorischen Plasmazellen ausgereift sind, da ihnen noch die Stimulation durch den Antigen-Kontakt fehlte (39). Die Immunglobulinsynthese beginnt beim menschlichen Feten um die 10. bis 11. Gestationswoche mit der Bildung von IgM. Die IgG-Synthese setzt um die 12. und die IgA-Synthese um die 30. Gestationswoche ein (101). Bei der Geburt findet man nur

sehr geringe Mengen endogen synthetisierter Ak im Nabelschnurblut. IgG produziert der Säugling in größeren Mengen erst mit 4 Wochen und später, wenn Plasmazellen im Organismus auftreten. Nach 3 Monaten steigt der Gesamt-Immunglobulin-Spiegel langsam an und erreicht im 2. Lebensjahr Erwachsenenwerte (221). IgM, das die mütterliche Plazenta nicht passieren kann und daher im Nabelschnurblut nur in sehr geringen Konzentrationen vorhanden ist, erreicht beim Säugling etwa mit 9 Monaten Erwachsenenwerte. Die Produktion beginnt in den ersten Lebenstagen. Wird jedoch ein Fetus nach der 19. bis 20. Gestationswoche z. B. mit Rubellaviren, Zytomegalieviren, Toxoplasma gondii oder Treponema pallidum infiziert, so produziert er mehr IgM und erreicht in der ersten Lebenswoche Serumkonzentrationen von 20 mg% und mehr. Die Bestimmung des IgM-Spiegels (Normalwert im Nabelschnurblut kleiner als 8 mg%) gibt daher einen Hinweis auf pränatale und perinatale Infektionen (212). IgA ist im Nabelschnurblut kaum vorhanden, die Synthese beginnt in der 3. Lebenswoche und Erwachsenenspiegel werden erst im Erwachsenenalter erreicht (221). IgA kann wie IgM bei pränatalen Infektionen erhöht sein. Nur etwa 8 % der NG haben mit der radialen Immundiffusion meßbare Spuren von IgD. Nach neueren Untersuchungen (50) wurde IgD mit Hilfe eines Haemagglutinationshemmtests bei 84 % d. NG im Nabelschnurblut festgestellt. Die IgD-Konzentrationen waren unabhängig von der mütterlichen IgD-Konzentration. Die IgE-Konzentration macht beim NG etwa 10 % der mütterlichen Konzentration aus. Die Bindungsfähigkeit von IgE an Mastzellen ist noch nicht vorhanden. IgE-Spiegel steigen bei Kindern nur sehr langsam an (212). Über das Verhalten der Immunglobulinspiegel in der pränatalen und postnatalen Phase gibt Abb. 4 eine Zusammenfassung.

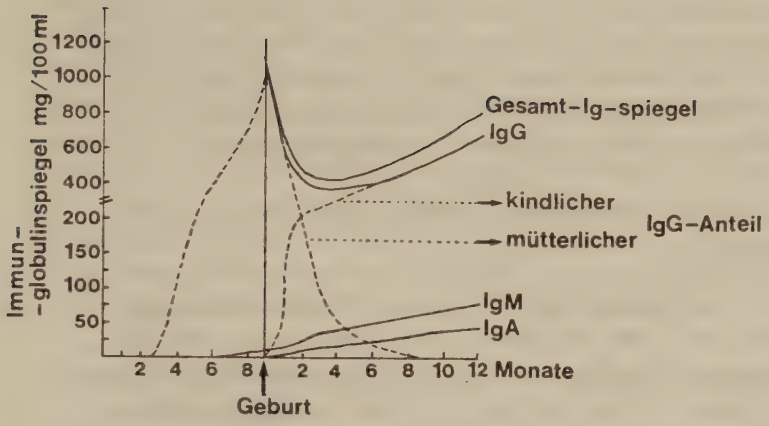

Abb. 4 Immunglobulinspiegel (IgG, IgM, IgA) während der Fetalzeit und im 1. Lebensjahr. Nach Stiehm (237).

Produktion spezifischer Antikörper:

Allgemein läßt sich sagen, daß die Ak-Produktion auf einen spezifischen, d. h. antigenen Stimulus beim NG verzögert und mit suboptimalen Titern erfolgt. NG, die mit Salmonella-Vakzine geimpft wurden, bildeten vom 2. bis 4. Lebensmonat nur Agglutinine gegen das Geißelantigen "H", nicht gegen das somatische Antigen "O". Diese Agglutinine sind IgM-Globuline. Die Produktion von IgG erfolgt am 30. bis 40. Tag nach Applikation der Vakzine. Jüngere Erwachsene, die ebenfalls mit Salmonella Vakzine geimpft wurden, bildeten ebenfalls zuerst IgM-Agglutinine; aber schon 7 Tage nach der Impfung erschienen IgG-Agglutinine (232).

Bereits das NG antwortet auf Diphtherie-, Tetanus- und Pertussis-Impfungen (186, 189). Während der ersten 2 Lebensmonate nimmt die Ak-Bildungsfähigkeit sehr rasch zu, bei 2 bis 4 Monate und 6 Monate alten Kindern konnten keine Unterschiede zu Erwachsenen mehr festgestellt wer-

den (186). Zwischen FG und Termingeborenen bestanden keine Abweichungen in der Ak-Bildung nach Injektion von Diphtherietoxoid (62). FG, die erst zum Zeitpunkt des errechneten Geburtstermins immunisiert wurden, zeigten sogar eine bessere Ak-Bildung als Termingeborene (62, 213). Dies macht deutlich, daß die Ak-Bildung durch frühe Auseinandersetzung mit Antigenen angeregt wird.

Zusammenfassende Darstellung der immunologischen Situation des NG:

Das NG hat einen Mangel an unspezifischen und spezifischen Opsoninen. Ihm fehlen mengenmäßig IgM, dem FG auch IgG, Properdin und Faktor B und Komplementfaktoren, vor allem C3. IgG und IgM sind die wichtigsten AK bei der Opsonisierung, da sie Komplement fixieren. C3 fungiert als Hauptopsonin: IgG oder IgM-Ak setzen sich an die antigenen Determinanten des Bakterium und durch die Bindung von C3 an die bakterielle Oberfläche erfolgt die Aktivierung der Komplementkaskade. Das NG ist also mangelhaft ausgestattet mit komplementvermittelnden Infektionsreaktionen. Auch die teils verminderte Bakterizidie kann darauf zurückgeführt werden. Das NG besitzt aufgrund des IgM-Mangels unzureichend Ak gegen gramnegative Bakterien, so auch gegen Lipopolysaccharidantigene, wie die endotoxischen O-Antigene gramnegativer Bakterien. NG haben fast keine Serumbakterizidine gegen E.coli und Salmonella typhosa (97, 273). Verschiedene Untersuchungen zeigen, daß die ohnehin schon unreifen immunologischen Abwehrreaktionen bei septischen NG zusätzlich belastet werden (158, 82). Demnach erscheint eine Substitution immunologischer Faktoren oder eine Stimulation des Immunsystems bei septischen NG sinnvoll. Bei Patienten mit septischem Schock und Patienten, die an einer Bakteriämie, verursacht durch gramnegative Bakterien, verstarben, konnte eine signifikante Erniedrigung der C3-Spiegel gemessen werden (158). NG mit niedrigen Komplementspiegeln sind also bei Infektionen mit gramnegativen Keimen besonders gefährdet. Die Konzentrationen von Properdin, Faktor B, C3, C5, C6 und C9 waren bei Patienten mit septischem Schock signifikant ernied-

rigt im Vergleich zu Patienten mit Bakteriämie ohne Schock (82, 88). Da bei Infektionen mit gramnegativen Bakterien der Properdinpathway (= C3-"alternate pathway") aktiviert wird und NG subnormale Faktor-B-Konzentrationen aufweisen (238) ist eine zusätzliche mögliche Erklärung für den häufig fatalen Ausgang gramnegativer Sepsisfälle gegeben. Im Hinblick auf Quantität und Morphologie der einzelnen Immunzellen oder -organe als Funktionsträger ist das zelluläre Immunsystem vollständig. Den T-Zellen fehlt jedoch die antigene Erfahrung. Eine schematische Darstellung der immunologischen Situation des NG geben Abbildung 5 und Tabelle 8.

b) Möglicher therapeutischer Nutzen der ATT in immunologischer Hinsicht

A) Substitution immunologischer Faktoren:

Mit der ATT können zelluläre und humorale Träger der Immunität übertragen werden: T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten, Komplement, Antikörper und T-Zell-Mediatorsubstanzen. In der Literatur gibt es nur wenig Hinweise auf eine nachgewiesene positive Beeinflussung der Immunitätslage mit der ATT.

Beeinflussung der unspezifischen Immunität mit der ATT:

J. Davis (64) berichtet, daß die Opsonisierungsfähigkeit für E.coli bei FG nach ATT mit Erwachsenenspenderblut signifikant größer war als vor der ATT. Bei 23 ATT bei bakteriologisch gesicherter oder klinisch wahrscheinlicher NG-Sepsis wurden die Veränderungen der serumabhängigen Phagozytoseleistung in der intrazellulären Bakterienabtötung in vitro mit Staphylokokkus aureus oder Serratia marcenses als Testorganismen untersucht (24). Das NG-Serum kann vor der ATT eben noch ein stärkeres Anwachsen der Bakterien verhindern. Nach der ATT aber kommt es zu einer sehr deutlichen Reduktion der Bakterienzahl. Damit konnte nachgewiesen werden, daß der opsonisierende Effekt von frischem Erwachsenenblut zu einer Verbesserung der bakteriellen Phagozytoseleistung

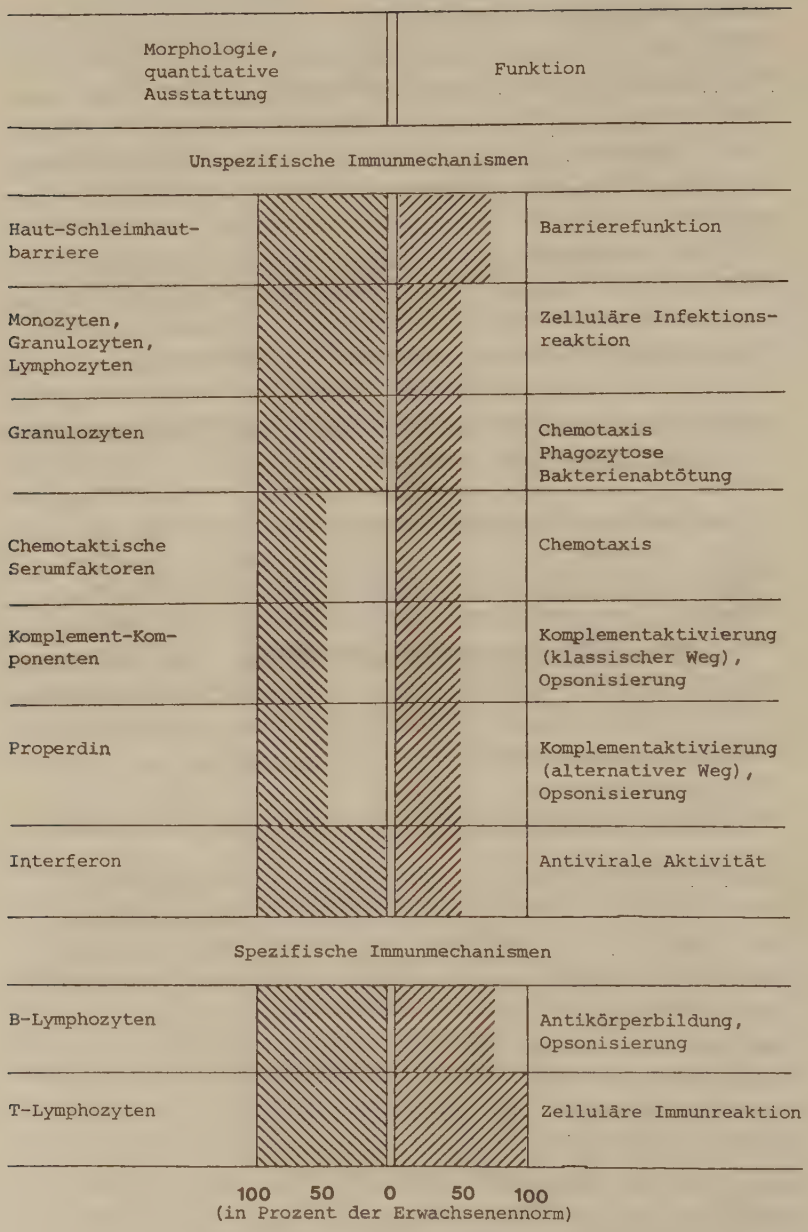

Abb. 5 Ausstattung und Funktion spezifischer und unspezifischer körpereigener Immunsysteme im NG-Alter im annähernden Vergleich zur Erwachsenennorm

Morphologie, quantitative Ausstattung		Funktion		Autoren
Haut-Schleimhaut-Barriere	N	N→↓	Barriere-Funktion	Gotoff(101) Vahlquist(252)
Monozyten, Granulozyten, Lymphozyten	N	↓	Zelluläre Infektionsreaktion	Eitzmann and Smith (79) Prindull(200,201)
Granulozyten	N	↓ ↓ ↓	Chemotaxis Phagozytose Bakterienabtötung	Miller(168) Matoth (156) Miyamoto (172) Cocchi et al.(54,55) Dossett et al.(74) Coen et al. (57)
"Opsonine"	↓	↓	Opsonisierung	Forman and Stiehm (87) Mc Cracken and Eichenwald (159)
Komplement-Komponenten	↓	↓	Komplementaktivierung	Fireman et al.(86) Propp and Alper (205)
Properdin	N	N→↓	Komplementaktivierung	Stossèl et al.(238)
Interferon	N	N→↓	Antivirale Aktivität	Ray (206)
B-Lymphozyten			Antikörperbildung	Gotoff and Behrmann (100)
IgG	N(mütterlich)	N	Antikörperaktivität,	Rosen (212) Schaffer et al.(221)
IgM IgA s IgA IgE IgD	↓	N→↓ N→↓ ↓ ↓ ?	Opsonierung	Cederquist et al. (50)
T-Lymphozyten	N	↓	in vivo Aktivität	Gaisford (93) Uhr et al. (249) Fowler et al. (89)
		N→↓	in vitro Aktivität	August et al. (15) Davis and Galant (65) Pirofsky et al.(197) Matsaniotis et al. (157)

Tab. 8 Ausstattung und Funktion spezifischer und unspezifischer Immunsysteme im NG-Alter im Vergleich zu Erwachsenennorm
(N = normal, ↓ = vermindert)

und nachfolgenden Bakterienabtötung beim NG nach ATT führt. Xanthou et al. (270) fanden, daß die Phagozytoseleistung von Granulozyten 72 Stunden nach der ATT die Tendenz zeigt, auf Ausgangswerte vor der ATT zu fallen. Die verkürzte Halbwertszeit von Leukozyten und "Opsoninen" wie C3 und Properdin könnte dafür verantwortlich sein. Die ATT hatte keinen Einfluß auf die Fähigkeit der Leukozyten, Candida albicans zu töten. Normalerweise ist die antimykotische Aktivität bei NG mangelhaft ausgebildet (270).

Nejedla (177) maß die Komplementkonzentrationen vor und nach ATT. In der ersten Woche nach der ATT zeigte sich bei den ausgetauschten Kindern ein Komplementanstieg, später waren die Komplementwerte niedriger als bei gesunden Kindern gleichen Alters. Vor der ATT waren allerdings die aus dem Nabelschnurblut gewonnenen Komplementwerte bei den Austauschkindern mit Morbus haemolyticus neonatorum niedriger als bei gesunden Vergleichskindern.

Beeinflussung der spezifischen Immunmechanismen mit der ATT:

Antikörperspiegel nach ATT:

Nach Prod'hom et al. (203) sind IgA- und IgM-Spiegel nach ATT über 48 Stunden erhöht. Nejedla (177) kam zu folgendem Ergebnis: Unmittelbar nach der ATT erfolgte ein unbedeutender kurzer Anstieg der Ak-Titer und in der ersten Lebenswoche waren die Werte schon wieder signifikant niedriger als bei gesunden Kindern. Die untersuchten Kinder wurden wegen eines Morbus haemolyticus neonatorum ausgetauscht und hatten bereits vor der ATT niedrigere Titer an transplazentar übertragenen Ak.

Zelluläre Immunität nach ATT:

Auf die passive Übertragung der Tuberkulinreaktion vom verzögerten Typ mit der ATT unter Verwendung von Blut tuberkulinpositiver Spender auf 6 Säuglinge machte Schlange (222) aufmerksam. Alle Kinder, die in den er-

sten 2 Lebenstagen mit einer ATT mit Erwachsenenfrischblut behandelt wurden, reagierten in der 2. und 3. Lebenswoche stärker auf eine Injektion von Alttuberkulin als Kontrollkinder. Lawrence (141) gibt in seinen Untersuchungen Hinweise dafür, daß sich eine gewisse T-Zellinformation übertragen läßt. Leukozyten tuberkulinpositiver Spender wurden durch intrakutane Injektion auf tuberkulinnegative Empfänger übertragen. Es konnte so experimentell eine Tuberkulinreaktion erzeugt werden, die bis zu 3 Monaten bestehen blieb. Die T-Zellinformation wird wahrscheinlich über Transferfaktoren übertragen. Positive Ergebnisse brachten auch neuere Untersuchungen von Xanthou et al. (272). Die DNA-Synthese nach PHA-Stimulation und die Zytotoxizitätsreaktion von Lymphozyten zeigten 4 bis 5 Tage nach einer ATT einen signifikanten Anstieg. Mit Frischblutgaben allein konnten diese Effekte nicht erzielt werden.

B) Stimulation des Immunsystems:

Mit der Substitution von Opsoninen, Komplement und Antikörpern scheint die Immunitätslage des NG nach ATT nur vorübergehend verbessert zu werden, da die erhöhten Spiegel wegen der kurzen Halbwertszeit der Faktoren nur für kurze Zeit bestehen. Dossett (75) erklärt sich die Wirkung der ATT nicht so sehr in der passiven Übertragung von Opsoninantikörpern und der durch sie bedingten Komplementaktivierung und Toxinbindung. Vielmehr sollen sich die "natürlichen Antikörper" im Frischblut an Makrophagen des RES heften und auf diese Weise "die Erfahrung des NG in der Verarbeitung von Antigenen" erweitern.

Eine mögliche Stimulation des Immunsystems durch Übertragung von Ak könnte man in dem sogenannten "antigen-trapping"-Mechanismus sehen. Antigene werden selektiv auf der Zellmembran von Makrophagen eingefangen (= trapping) und so konzentriert. Die Wirksamkeit der antigenen Stimulation wird dadurch um ein hundertfaches vermehrt. Dieser "antigen-trapping"-Mechanismus existiert nur,

wenn das Individuum eine aktive Immunantwort geben kann oder passiv Ak erhalten hat. Man kann also annehmen, daß die passive Gabe spezifischer Ak einen "antigen-trapping"-Mechanismus auslöst und so eine immunologische Antwort provoziert (99). Einen Überblick über die immuntherapeutische Beeinflussung der NG-Sepsis mit der ATT gibt Tabelle 9.

Tab. 9 Nachgewiesene und denkbare immunologische Beeinflussung der NG-Sepsis durch die ATT

Funktionssystem	Prinzip	Effekt
T-Lymphozyten	T-Zell-Mediatoren Transferfaktor(en)	T-Zellinformation
B-Lymphozyten	IgM, IgA spezifische Ak, Opsonisierung	Toxinbindung, C-Aktivierung, Stimulierung der Immunantwort
Komplement Properdin, Faktor B	Opsonisierung	Phagozytose
Granulozyten	Phagozyten	Phagozytose, Bakterienabtötung

C) Mögliche Gefahren der ATT aus immunologischer Sicht

A) Störung der Antikörperbildung:

Nach Untersuchungen von Nejedla (177) haben Kinder im allgemeinen in den ersten Monaten nach der ATT niedrigere Antikörpertiter als Kinder ohne ATT. Eine mögliche Ursache für die Hypogammaglobulinämie nach ATT könnte in der Suppression der Eigenproduktion über einen Feedback-Mechanismus liegen. Durch die ATT könnte es durch das Abfangen fremder Zellelemente zu einer Blockierung des RES kommen und damit zu einer Störung jener Elemen-

te, die an der AK-Bildung beteiligt sind, wie z. B. Makrophagen. Man müßte auch diskutieren, daß bei Kindern mit Hyperbilirubinämie und ATT die nachwirkende Toxizität des Bilirubins die AK-Bildung hemmt (179). Als weiterer pathogenetischer Faktor in der Antikörperbildungsstörung nach ATT wäre die Entwicklung einer Toleranz möglich. NG, die ATT mit Frischblut erhielten, zeigten ein deutlich verlängertes Überleben eines Hauttransplantats gegenüber NG, die mit Blut, das 48 Stunden und älter war, ausgetauscht wurden. Bei letzteren erfolgte eine rasche Abstoßung des Hauttransplantats (89). Nejedla (178) verfolgte die Bildung von Antikörpern der IgG-Klasse gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis nach einem antigenen Reiz (Impfung mit einer Trivaccine) bei Kindern, die wegen eines Morbus haemolyticus neonatorum ausgetauscht worden waren. Bei den AT-Kindern fiel die Antikörperbildung schwächer aus als bei gesunden Kindern ohne ATT: Die IgG-Werte im Serum sanken bei den AT-Kindern bis zum Alter von 6 Monaten, während bei gesunden Säuglingen zu diesem Zeitpunkt bereits ein deutlicher Wiederanstieg des IgG zu verzeichnen ist. Zu beachten ist allerdings, daß bei AT-Kindern die Immunglobulinspiegel im Nabelschnurblut schon vor der ATT geringer ausgefallen waren als bei gesunden Vergleichskindern. Auch Mantalenaki-Asfi et al. (149) kamen zu ähnlichen Ergebnissen: Eine verzögerte AK-Produktion der IgG-Klasse bestand über ein Jahr nach der ATT, von IgA über 3 Monate nach ATT, die in der NG-Periode wegen schwerer Hyperbilirubinämie vorgenommen worden war. Die IgM-Produktion war jedoch bei diesen Kindern vermehrt. Im Alter von 6 Monaten waren die IgM-Spiegel sogar erhöht im Vergleich zu gesunden Probanden ohne ATT. Trotz der beschriebenen verzögerten AK-Bildung nach ATT konnte keine signifikant erhöhte Infektionsanfälligkeit bei den betroffenen Kindern beobachtet werden (149).

B) "Graft-versus-host"-Reaktion:

Bei leukämischen Patienten bringen Leukozytentransfusionen häufig eine klinische Besserung. In jüngerer Zeit wur-

de man darauf aufmerksam, daß bei diesen Patienten nach der antileukämischen immunsuppressiven Therapie ein verlängertes Überleben der übertragenen Spenderlymphozyten zu erreichen ist (155). Aber gerade mit der Unterdrükkung der Abwehrmechanismen wird auch ein nachteiliger Effekt provoziert, nämlich ein Überwuchern des Wirts mit teilungsfähigen mononukleären Spenderzellen, die zum klinischen Bild einer "graft-versus-host"-Reaktion (gvhr) führen kann. Eine gvhr oder "runt disease" stellt einen Symptomenkomplex dar, der nach einer Transfusion immunaktiver lymphoider Zellen auf einen Empfänger auftritt, dessen funktionsunfähiges T-Zell-Immunsystem die immunkompetenten Spender-T-Lymphozyten nicht erkennen und nicht eliminieren kann.

Bei einer ATT muß mit der Übertragung lymphatischer Zellen gerechnet werden, besonders, wenn Frischblut verwendet wird. Selbst 2 bis 3 Wochen altes ACD-Blut enthält noch immer teilungsfähige mononukleäre Leukozyten, die zum Auslösen einer gvhr führen können. Bei der Abstoßung von Transplantaten spielen zelluläre Immunmechanismen eine Hauptrolle. Wie bereits ausgeführt, fehlt dem T-Zellensystem des NG und insbesondere des FG noch die antigene Erfahrung zur vollen T-Zell-Leistung. Daher ist zu erwarten, daß mit der ATT beim NG eine gvhr ausgelöst werden kann.

Hinweise auf Defekte in der zellulären Immunität ergeben Untersuchungen, in denen bestätigt wird, daß die mit einer Transfusion übertragenen Lymphozyten bei Feten und NG eine verlängerte Überlebenszeit haben. Bei intrauterinen Transfusionen konnten in einem Fall übertragene Lymphozyten bis zur 5. Lebenswoche nachgewiesen werden (58), in einer anderen Untersuchung konnten noch nach 2 Jahren mütterliche Lymphozyten im Blut der Kinder festgestellt werden (121). Bei NG, die eine ATT erhielten, wurden Spenderlymphozyten noch 6 bis 8 Wochen nach der ATT gefunden (121). Die lange Lymphozytenüberlebenszeit von 2 Jahren nach intrauterinen Transfusionen kann neben einer relativen T-Zellinkompetenz auch als Toleranz

gegenüber mütterlichen Lymphozyten interpretiert werden.

Der Pathomechanismus einer gvhr ist noch ungeklärt. Als "Sekundärkrankheit" bezeichnet wurde sie erstmals bei Mäusen 1954 entdeckt, denen man isologe Milzzellentransplantate nach letalen Bestrahlungsdosen übertrug (20). Dabei beobachtete man, daß nach einer kurzen Besserung des Allgemeinzustands auf das Angehen des Transplantat hin die Tiere nicht an der Primärkrankheit, den Strahlenschäden des Knochenmarks, starben, sondern an einer sich sekundär entwickelnden Krankheit, die mit zunehmendem Verfall, Hautläsionen und Diarrhöen einherging.

Beim Menschen wurde das "secondary syndrome" zum erstenmal von Mathé beschrieben (1964) (155). Die gvhr trat auf bei Patienten, die wegen einer Leukämie mit einer Ganzkörperbestrahlung und Transfusionen allogenetischer Knochenmarkszellen behandelt wurden. 5 erfolgreich angegangene Transplantate wurden durch eine gvhr kompliziert. In 3 Fällen trat sie früh auf und hatte einen tödlichen Ausgang mit folgenden 5 charakteristischen Merkmalen: erythematöse Hauteruptionen, lymphoide Aplasie, Aplasie der intestinalen Krypten, Haut-Schleimhaut-Nekrosen und eine Hypogammaglobulinämie. In 2 Fällen nahm die Krankheit einen sich spät entwickelnden, chronischen und milden Verlauf und bildete sich zurück, als das Knochenmarktransplantat völlig abgestoßen und nicht mehr aktiv war. Miller (166) beobachtete bei einem immundefizienten Kind mit Thymusdysplasie nach mütterlicher Knochenmarkstransplantation eine gvhr. Welche Transplantate bei welchem Empfänger eine gvhr hervorrufen können, gibt folgende Zusammenstellung (Tab. 10).

Tab. 10 Mögliches Auftreten einer gvhr in klinischen Situationen, in denen gegen die Histokompatibilitäts-Barriere transplantiert oder transfundiert wurde

Transplantat bzw. Transfusion	Empfänger
(1) Knochenmark	
(2) Blutkomponenten, die noch funktionsfähige Spender-T-Lymphozyten enthalten, z.B. Frischblut, Plasma, Blutkonserven, Granulozyten-, Thrombozyten-, Erythrozyten-Konzentrate	Patienten mit primären (angeborenen) oder sekundären (erworbenen) Immundefizienzen, die das T-Zell-System betreffen (mit oder ohne Befall des B-Zell-Systems)
(3) intrauterine Bluttransfusion	in Einzelfällen beobachtet
(4) materno-fetale Transfusion	in Einzelfällen beobachtet, oft mit primärer Immundefizienz als Grunderkrankung

Die gvhr nach ATT:

In der Literatur finden sich 12 Fälle, bei denen eine gvhr als Folge von intrauterinen Transfusionen und postnatalen ATT auftrat (siehe Tab. 11).

In 3 Fällen handelte es sich um NG mit einer SCID (= schwere kombinierte Immundefizienz) (109, 127, 184). Aufgrund von Chromosomenanalysen und HLA-Typisierungen konnte als Ursache der gvhr in 2 weiteren Fällen ein Übertritt von mütterlichen Lymphozyten in das fetale Blut nachgewiesen werden (maternofetaler Zelltransfer (127, 184)). Daß geringe Mengen von Leukozyten die Plazenta passieren können, ist bekannt (72, 183). Man fand allerdings keinen Hinweis für eine Ansiedlung und Vermehrung der mütterlichen immunkompetenten Zellen im Knochenmark des Feten.

Bei den erwähnten 3 Fällen mit SCID genügte wahrscheinlich die geringe Menge lymphatischer Zellen nach einem

maternofetalen Zelltransfers für die Auslösung einer gvhr, da außer der physiologischen Immununreife ein krankheitsbedingter schwerer Immundefekt vorlag. Man könnte aber in der Pathogenese der gvhr bei diesen Patienten auch den umgekehrten Weg annehmen, daß nämlich die mütterlichen Zellen in einer gvhr das kindliche Immunsystem erst zerstört haben.

Eine gvhr nach ATT ist bisher bei 9 Neugeborenen ohne Vorliegen einer primären Immundefizienz beschrieben worden (175, 188, 154, 36, 12, 114, 124). Dabei ist bemerkenswert, daß 5 wegen Anämie bei Erythroblastasis fetalis bereits intrauterin erstmals Bluttransfusionen, meist in Form von Erythrozytenkonzentrat, erhalten hatten (siehe Tab. 12). Parkman et al. (188) kamen zu der Überzeugung, daß die intrauterinen Transfusionen den entscheidenden pathogenetischen Faktor in der Entwicklung einer gvhr darstellen und nicht erst die postnatalen ATT. Die Autoren meinen, daß das zelluläre Immunsystem nach intrauterinen Transfusionen mit der Abwehr der transfundierten Fremdzellen ausgelastet ist. Mit neu hinzukommenden Zellen durch eine postnatale ATT wird das Abwehrsystem dann überfordert. Es wäre auch zu diskutieren, ob sich nicht als Folge der intrauterinen Transfusion eine Immuntoleranz entwickelt, ein Zustand, in dem ein Organismus eine fremde Substanz nicht als fremd erkennt, gegen die normalerweise eine immunologische Antwort erfolgt (89, 118).

In den 4 Fällen, bei denen eine gvhr nach ATT ohne vorherige intrauterine Transfusion diagnostiziert wurde, konnte zweimal eine SCID als Grundkrankheit nicht sicher ausgeschlossen werden (36, 12, 116, 124). Aus den wenigen Einzelbeobachtungen über die Entstehung einer gvhr nach ATT und den Daten über die immunologische Situation des NG kann gefolgert werden, daß das Risiko einer manifesten gvhr nach ATT zwar extrem gering scheint, daß es aber nicht ganz außer acht gelassen werden darf, wenn der Patient bereits intrauterine Transfusionen erhalten hat.

Tab. 11 Übersicht der nach intrauterinen Transfusionen und/oder postnatalen ATT beobachteten Fälle von gvhr (+ = gestorben, ? = keine Angaben)

Autoren	Fall-zahl	Art des Transfusions-vorgangs	Grunderkran-kung	Dauer der Erkrankung	Form der gvhr	klinischer Verlauf	Diagnosestellung
Grogan et al.(109)	1	materno-fetale Trans-fusion	SCID	9 Wochen	akut	+	klinisch-patholo-gisch
Kadowaki et al.(127)	1	materno-fetale Trans-fusion	SCID	16 Monate	chronisch	+	Chimärismus der Geschlechtschromoso-men
O'Reilly et al.(184)	1	materno-fetale Trans-fusion	SCID	4 Monate?	chronisch	?	HLA-Chimärismus
Naimann et al.(175)	1	3 intrauterine Trans-fusionen + 6 ATT post-natal	Rh-Inkomp., FG	13 Wochen	chronisch	+	Chimärismus der Ge-schlechtschromosomen
Parkman et al.(188)	2	Intrauterine Transfu-sionen + ATT postna-tal	Rh-Inkomp., FG	12 Tage 19 Tage	akut akut	+ +	Chimärismus der Ge-schlechtschromosomen
Marini et al. (154)	1	Intrauterine Transfu-sionen ? + ATT post-natal	Rh-Inkomp.	?	chronisch?	+	Chimärismus der Ge-schlechtschromosomen
Böhm et al.(36)	1	Intrauterine Transfu-sionen + ATT postna-tal	FG (1 Kind)	21 Tage	akut	+	HLA-Typisierung
Ammann et al.(12)	1	ATT postnatal	SCID? Hyperbiliru-nämie	?	akut?	?	HLA-Typisierung
Hathaway et al.(114)	1	ATT postnatal	SCID? Rh-Inkomp.	3,5 Monate	chronisch	+	klinisch-pathologisch
Jacobi et al.(124)	1	ATT postnatal	Rh-Inkomp.	20 Tage	akut	+	klinisch-pathologisch

Tab. 12 Diagnostische Parameter bei der akuten gvhr (besonders aufschlußreiche Merkmale sind unterstrichen)

Klinische Befunde	Laborchemische Daten	Histopathologische Befunde	Zytogenetische Untersuchungen
hohes Fieber (1 - 2 Wochen nach Transfusion) starker Gewichtsverlust Anorexie Schwindel Erbrechen Diarrhoe Hepato(-spleno)megalie Polyadenopathie (transitorisch) morbilliformes Exanthem (1 - 2 Tage nach Fieberanstieg)	Blutbild: - Anämie - Granulozytopenie - Eosinophilie (hohe Werte nach 7 Wochen) - Thrombopenie Leberwerte: - GOT Glutamat-oxalacetat-Transferase - OCT (= Ornithin-Carbamoyl-Transferase) erhöht Coombstest oft positiv Immunglobuline vermindert	Haut: Infiltration der papillären Schicht unmittelbar unterhalb der Epidermis mit mononukleären Zellen. Vakuolenbildung in den Basalzellen. Lymphknoten: Deutlicher Mangel an lymphoiden Elementen und Fehlen von Keimzentren. Plasmazytoide und retikulohistiozytäre Zellen in Rinde und Mark. Thymus: Deutlicher Mangel an Lymphozyten. Rinden-Markgrenze verwaschen. Milz: Normal groß oder vergrößert. Retikulohistiozytär infiltriert. Leber: Periportale Infiltration mit Lymphozyten, Histiozyten und aktivierten Makrophagen. Nekrose von Leberzellen. Knochenmark: Generalisierte Hypoplasie. Fusiformohistiozytär infiltriert. Intestinum: Kleine Schleimhaut-Ulcera. Fehlen von lymphoiden Elementen in der Lamina propria und den Peyerschen Plaques.	Chimärismus genetischer Marker: -XX/XY-Chimärismus - HLA-Polymorphismus u. a.

Das klinische Bild der gvhr:

Die Diagnose einer gvhr macht dann oft große Schwierigkeiten, wenn die Primärkrankheit, Komplikationen oder Behandlungsfolgen einzelne Symptome einer gvhr imitieren können. Andererseits kann z. B. eine SCID oder eine Sepsis das histologische wie auch klinisch-morphologische Bild einer gvhr verändern. Eine Übersicht über die zu erwartenden Befunde einer gvhr gibt Tab. 12.

Differentialdiagnose der gvhr:

Die Hautveränderungen können ein Virusexanthem oder eine allergische Reaktion nachahmen (13). Besonders bei der chronischen gvhr können die Hauterscheinungen nicht zu unterscheiden sein von denen, wie sie beim Letterer-Siwe-Syndrom gesehen werden (49). In 4 Fällen zeigte die gvhr das Bild einer toxischen epidermalen Nekrolyse (12, 105, 192). Auch bei einem Fall von enteropathischer Akrodermatitis mit SCID wurde an eine gvhr gedacht (126). Gerade wegen des vielfältigen klinischen Erscheinungsbildes sollte bei unklaren Fällen nach ATT an eine gvhr gedacht werden. In allen zweifelhaften Fällen bringen Hautbiopsien oder Schleimhautbiopsien und der Nachweis des Chimärismus von Geschlechtschromosomen oder HLA-Antigenen eindeutige Hinweise für das Vorliegen einer gvhr.

Klinischer Verlauf:

Vom klinischen Verlauf her kann neben der akuten schnell tödlich verlaufenden Form, eine spät auftretende chronische Form und eine milde Form unterschieden werden. Der unterschiedliche Schweregrad hängt möglicherweise von folgenden Parametern ab: Menge der übertragenen lymphoiden Zellen, HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger, Grad der Ausprägung der zugrundeliegenden Immundefizienz. Bei einer gvhr nach ATT wäre am ehesten mit einer chronischen oder milden Verlaufsform zu rechnen. Diese äußert sich klinisch vornehmlich in einem Gewichts- und Wachstumsstillstand mit zunehmen-

dem Verfall (runting). Die Patienten zeigen ein desquamatives Hautexanthem, eine trockene, schuppende Erythrodermie und eine Hyperpigmentierung. Meist besteht eine Alopecia areata. Die Dauer der Erkrankung kann sich über Monate und Jahre hinziehen (127, 129). Die milde, gemäßigte Form tritt dann auf, wenn ganz wenige Zellen z. B. bei Plasmatransfusionen übertragen werden oder Spender und Empfänger weitgehend histokompatibel sind (129, 214). Beispiel einer mild verlaufenden gvhr könnte ein Syndrom sein, das von Seaman und Starr (226) bei 9 von 250 Kindern nach Herzoperationen als "febrile post-cardiotomy lymphatic splenomegalie" beschrieben wurde. Die Reaktion könnte durch den intra-operativen Blutaustausch (Herz-Lungen-Maschine) hervorgerufen werden. Man sollte NG, die einer ATT unterzogen wurden, daraufhin über längere Zeit beobachten.

Vermeidung einer gvhr bei der ATT:

Um eine gvhr zu verhindern, könnte man theoretisch fordern, daß nur HLA-identisches Blut zur Transfusion kommt, was aber praktisch nicht durchführbar ist. Selbst die Suche nach voll histokompatiblen Spendern in der Familie eines Patienten wäre als Routinemaßnahme technisch zu aufwendig und statistisch-genetisch nur in Einzelfällen erfolgreich. Es wird daher vielfach vorgeschlagen, die Leukozytenschicht aus dem Spenderblut zu entfernen (="buffy coat"), das Blut durch Nylonfilter wandern zu lassen oder wiederholt einzufrieren und auftauen zu lassen, um damit die Lymphozyten zu zerstören. Auch diese Vorgänge versprechen keine sicher lymphozytenfreien Präparationen (125). Der einfachste Weg wäre, die zu transfundierenden Blutprodukte zu bestrahlen. Bestrahlung mit 1500 rad bis 3000 rad ändert die Funktion der Thrombozyten und Granulozyten nicht, während die Antwort von Lymphozyten auf PHA abgeschwächt und die MLC (= mixed lymphocyte culture) negativ wird. Die Art der Strahlen ist dabei ohne Bedeutung (Röntgenstrahlen, Kobalt, Linearbeschleuniger) (146).

Therapiemaßnahmen bei der manifesten gvhr:

Immunsuppressiva und Bestrahlungen wären für die Therapie am geeignetsten. Bisher konnte man aber auch mit diesen Maßnahmen keine sicheren Erfolge erzielen (108). Therapeutische Versuche mit der Anwendung von Antiseren gegen die HLA-Antigen tragenden Lymphozyten des Spenders, wie ANtilymphozytenglobulin und Antithymozytenglobulin, stehen noch am Anfang (143, 241).

10. Übersicht über Nutzen und Gefahren der ATT

In den folgenden Tabellen (Tab. 13 und 14) sollen noch einmal zusammenfassend alle möglichen positiven und negativen Auswirkungen bei der Anwendung der ATT zur Behandlung der NG-Sepsis dargestellt werden.

Tab. 13 Nachgewiesene und denkbare positive und negative Beeinflussung der NG-Sepsis durch die ATT mit heparinisiertem Frischblut (↑ = erhöht)

Effekt	Übertragene Substanzen	Gefahr
Komplementaktivierung, Opsonisierung, Toxinbindung	IgM, IgA, spez. Antikörper	Suppression der Antikörperbildung; Anaphylaktische Transfusionsreaktionen
Opsoniesierung – ↑Phagozytose	Komplement, Properdin	?
T-Zellinformation(?)	T-Lymphozyten	"gvhr"
Phagozytose	Granulozyten	HLA-Sensibilisierung – verkürzte Halbwertszeit; Posttransfusionssyndrom
O_2-Transport	Erythrozyten	Hämolysezwischenfälle
beseitigt Blutungsgefahr	Thrombozyten	HLA-Sensibilisierung
Gerinnungspotential↑	Gerinnungsfaktoren	Hyperkoagulobilität
	Eliminierte Substanzen	
Ausschwemmung	Bakterien	0
Ausschwemmung	Endotoxin	0
Ausschwemmung	Vasoaktive Stoffe	0

Tab. 14 Mögliche Zwischenfälle durch die ATT

I. Direkt durch den Austauschvorgang bedingte Komplikationen
- Nabelvenenthrombose und -infektion
- Luftembolie
- Volumenbelastung
- Hypothermie

II. Komplikationen durch im Transfusionsblut befindliche Faktoren
- Hämolytische Reaktionen
- Fieberhafte Reaktionen
- Anaphylaktische Reaktionen
- Posttransfusion-Purpura
- Transfusionsbedingte hämorrhagische Diathese
- Elektrolytverschiebungen
- Übertragung von Mikroorganismen
- Retrolentale Fibroplasie
- Enterocolitis

III. Spezifisch bei NG und FG beobachtete Komplikationen
- "gvhr"
- Suppression der Ak-Bildung

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Retrospektive Analyse: Behandlungsergebnisse mit der ATT bei der NG-Sepsis

ATT an der Haunerschen Kinderklinik von 1968 - 1975:

In den Jahren 1968 - 1975 sind an der Haunerschen Kinderklinik 243 ATT bei NG durchgeführt worden, 31 davon wegen einer nachgewiesenen bakteriellen Sepsis, die übrigen 212 wegen Blutgruppenunverträglichkeiten und idiopathischer Hyperbilirubinämie. In derselben Behandlungsperiode sind 88 NG-Sepsisfälle ohne ATT betreut worden. Ab 1968 wurde auf Anraten von Prof. Marget die ATT in den Therapieplan der NG-Sepsis einbezogen. Eine Zusammenstellung der ATT wegen Blutgruppenunverträglichkeit und Hyperbilirubinämie anderer Genese gibt Abb. 6. Die allmähliche Abnahme der ATT pro Jahr erklärt sich weitgehend mit der anti-D-Globulin-Prophylaxe bei rh-negativen und noch nicht sensibilisierten Müttern. Eine Verteilung der Sepsisfälle mit dem Anteil an ATT-behandelten Sepsisfällen zeigt Abb. 7. Dabei ist anzumerken, daß die Fälle von 1968 - 1972 aus Diagnosebüchern im Archiv der Haunerschen Kinderklinik entnommen wurden und somit wohl nicht vollständig erfaßt worden sind. Ab 1973 - 1975 konnten die Sepsisfälle aus Stationsbüchern und die ATT-Fälle vor allem aus dem Kreuzblut-Register zusammengestellt werden; die Fälle von 1973 - 1975 sind daher wohl vollständiger erfaßt worden.

a) Krankengut:

Diagnosesicherung:

Die Diagnose "Sepsis" wurde gestellt in Zusammenschau anamnestischer und klinischer Hinweise, sowie unter Zuhilfenahme laborchemischer und mikrobiologischer Daten. Ausschlaggebend war die positive Blutkultur. Besonders berücksichtigt wurden:

Anamnestisch: vorzeitiger Blasensprung, stinkendes Fruchtwasser, schwierige Reanimation, Frühgeburt

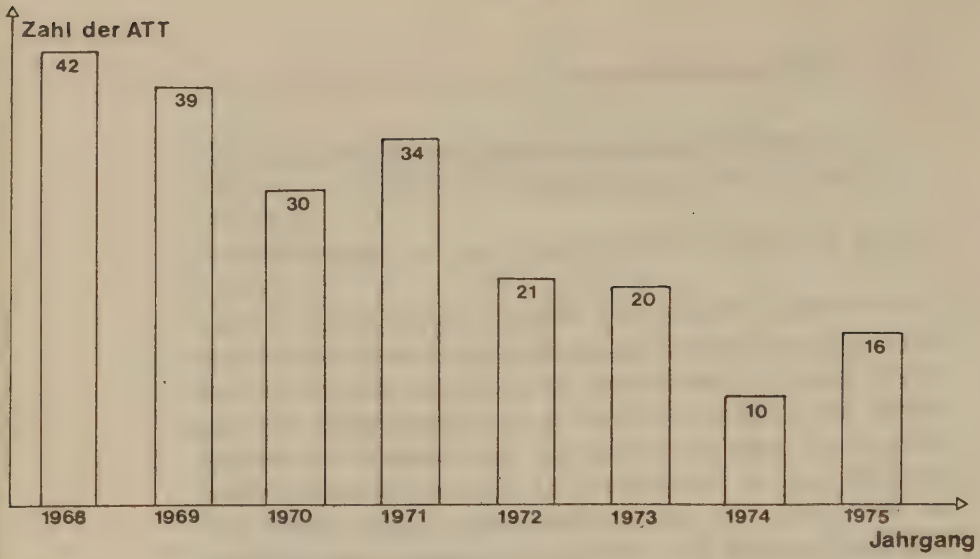

Abb. 6 Fallzahlen der ATT wegen Rh- und ABO-Inkompatibilität und Hyperbilirubinämie aus anderer Ursache, in den Jahren 1968 - 1975

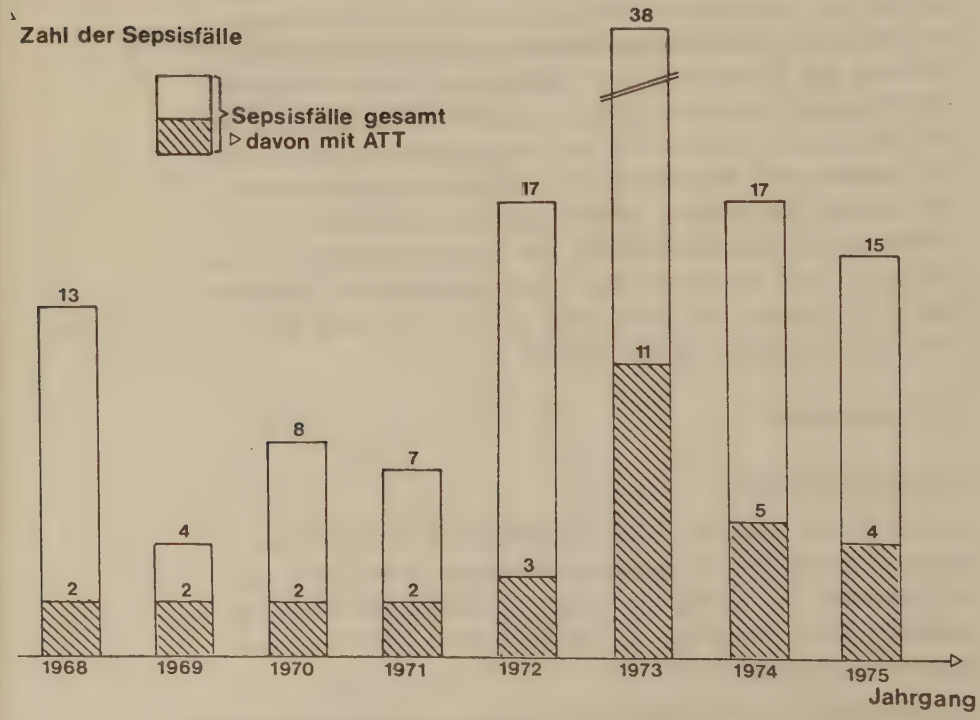

Abb. 7 Verteilung der 31 Fälle mit und 88 Fälle ohne ATT behandelten 119 Sepsisfälle von 1968 - 1975

Klinisch: schlechter Allgemeinzustand, Unruhe, Krämpfe, Trinkschwäche, fahlblasses Hautkolorit, kardiorespiratorische Symptome, Apnoen, "Atemnotsxndrom", Erbrechen, aufgetriebenes Abdomen, Hepato(speno)-megalie

Laborchemisch: Thrombozytensturz, Hämatokritabfall, Leukozytose, Leukopenie, Linksverschiebung, erhöhtes direktes Bilirubin

Röntgenaufnahmen von Thorax und Abdomen

Mikrobiologisch: Blutkultur, Liquor- und Urinkultur, Trachealsekretuntersuchungen, beidseitige Ohrabstriche, bakterielle AKT (= Antikörpertiter)

(Gestations)Alter:

Beim Vergleich von FG zu Termingeborenen überwiegen sowohl bei den ausgetauschten als auch nicht ausgetauschten Kindern die FG. Bei den ausgetauschten Sepsis-Fällen beträgt das Verhältnis FG zu reife NG 23 : 8, also ungefähr 3 : 1, bei den nicht ausgetauschten 51 : 37, also ungefähr 1,4 : 1. Bei den mit einer ATT behandelten Kinder ist das Überwiegen der FG noch deutlicher. Dies läßt sich u. a. damit erklären, daß gerade bei FG unter 1500 g die Sepsisfrequenz signifikant zunimmt. Abb. 8 und 9 geben eine Übersicht über die Verteilung des (Gestations)Alters der wegen Sepsis behandelten Kinder.

Geschlechtsverteilungen:

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Erkrankten beträgt für die Gesamtzahl der 119 Sepsisfälle 69 : 50, bei den ausgetauschten Kindern 19 : 12, bei den nicht ausgetauschten 50 : 38. In anderen Berichten liegt die Verteilung bei der NG-Sepsis von männlich zu weiblich bei 2 : 1 oder sogar 3 : 1 (261).

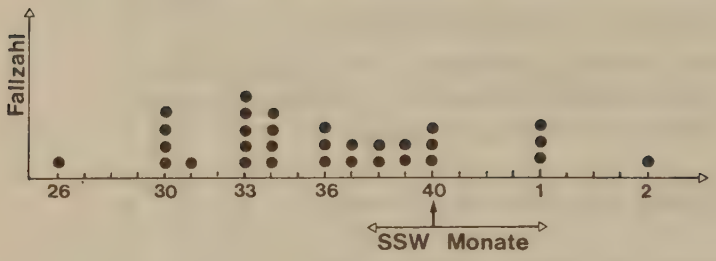

Abb. 8 Gestationsalter der FG in Schwangerschaftswochen bzw. Alter der reifen NG, zum Zeitpunkt der ATT wegen Sepsis

Abb. 9 Gestationsalter der FG in Schwangerschaftswochen bzw. Alter der reifen NG zum Zeitpunkt der Sepsis, die nicht mit einer ATT behandelt wurden. (o = FG mit unbekanntem Gestationsalter)

Keimspektrum der NG-Sepsisfälle:

In fast 80 % wurde die Sepsis durch gramnegative Erreger verursacht, mit einem Überwiegen von Pseudomonas aeruginosa, E.coli und Klebsiella-Enterobacter. Diese Verteilung fand sich sowohl bei den mit einer ATT behandelten als auch ohne ATT behandelten Kindern. Die Tabellen 15 und 16 geben eine Zusammenstellung über das Erregerspektrum, aufgeschlüsselt nach Jahrgängen und mit einer Gegenüberstellung der ausgetauschten und nicht ausgetauschten Sepsisfälle.

Bei den Sepsisfällen, die nicht ausgetauscht wurden, finden sich 3 Blutkulturen mit Staphylococcus epidermidis und 5 mit hämolysierenden koagulasenegativen Staphylokokken (siehe Tab. 16). Wahrscheinlich handelt es sich um Verunreinigungen bei der Blutabnahme, da auch die klinischen und Labordaten, mit Ausnahme von 2 Fällen (siehe unten), gegen das Vorliegen einer Sepsis sprechen.

Fälle mit Staphylococcus epidermidis:

1 Kind mit kombiniertem Herzfehler, gestorben

1 Kind mit Atemnotsyndrom, gestorben

1 Kind nach ATT wegen AO-Inkompatibilität, überlebt, transitorische Bakteriämie durch ATT?

Fälle mit hämolysierenden koagulasenegativen Staphylokokken:

1 Kind mit Ventilsepsis, überlebt
1 Kind mit Sepsis laut Sektionsprotokoll } sichere Sepsis

1 FG in der 22. Schwangerschaftswoche, gestorben

1 Kind nach ATT wegen Rh-Inkompatibilität, überlebt, transitorische Bakteriämie durch ATT?

Tab. 15 Erregerspektrum der NG-Sepsisfälle, die mit ATT behandelt wurden. (Mischinfektionen: 2 Fälle:E.Coli und Streptokokken der Gruppe D, 1 Fall: Streptokokken und Klebsiellen)

Sepsiserreger	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	gesamt
E.coli		1	1			3	1		6
Klebsiellen					1	3	1		5
Serratia marcescens						2			2
Pseudomonas aeruginosa				1	1	3	1	1	7
Häm. Staph. coag. pos.				1					1
Mischinfekt.	1		1					1	3
Listeria monocytogenes		1							1
klin.Sepsis-verdacht, Blutkultur negativ	1					1	2	2	6
									31

Tab. 16 Erregerspektrum bei NG-Sepsisfällen, die ohne ATT behandelt wurden
(Staph. = Staphylokokken; Streptok. = Streptokokken; koag. pos. bzw. neg. = koagulasepositiv bzw. negativ, Mischinfektionen: 1 Fall: E.coli und Klebsiellen, 1 Fall: Enterokokken und Klebsiellen, 2 Fälle: Serratia marcescens und Pseudomonas aeruginsa)

Sepsiserreger	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	gesamt n = 88
E.coli	2	1	1		1	3	2	6	16
Klebsiellen	2		1		4	4	1		12
Enterobacter cloacae					1		1		2
Serratia marcescens						4			4
Proteus morgagni					1				1
Pseudomonas aeruginosa	4	1		2	5	3	3		18
Häm. Staph. koag. pos.				2	1	2	2		7
Häm. Staph. koag. neg.	1					4			5
Staph. epidermidis						2		1	3
Streptok. d. Gr. D								1	1
Häm. Strept. n. d. Gr. A						3	1		4
Mischinfekt.					1		1	2	4
Candida albicans			4			2		1	7
klin.Sepsis-verdacht, Blutkultur negativ	2			1			1		4

Auswertung der aus den Krankenblättern gewonnenen Daten:

b) Ergebnisse mit der ATT:

In der Zeit von 1968 bis 1975 wurden 119 Sepsisfälle erfaßt, von denen 31 mit einer ATT zusätzlich zur antibiotischen Therapie behandelt wurden (siehe Abb. 7). 20 der ausgetauschten Kinder sind verstorben, 11 haben überlebt. Von den 88 Sepsisfällen ohne ATT sind 48 gestorben und 40 haben überlebt (Abb. 10)

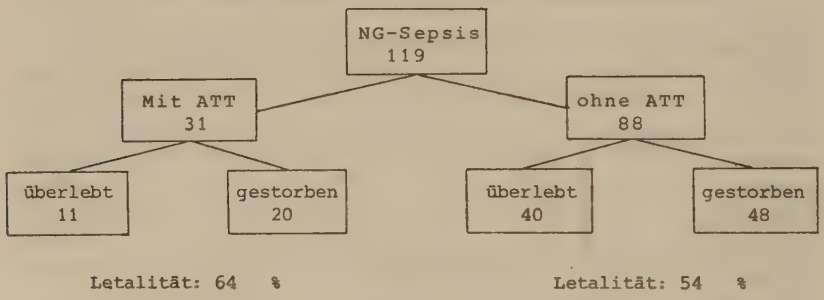

Abb. 10 Behandlungsergebnisse der NG-Sepsis mit und ohne ATT

Der Anteil der durch gramnegative Keime verursachten Sepsisfälle beträgt bei den ausgetauschten als auch nicht ausgetauschten Fällen etwa zwei Drittel. Die Letalität bei gramnegativer Sepsis liegt bei beiden Gruppen fast gleich hoch (siehe Tab. 17).

Tab. 17 Behandlungsergebnisse der NG-Sepsis mit und ohne ATT, aufgeschlüsselt nach grampositiven und gramnegativen Erregern

Patienten	grampositive Erreger ohne ATT	grampositive Erreger mit ATT	gramnegative Erreger ohne ATT	gramnegative Erreger mit ATT
überlebt	11	1	23	8
verstorben	9	1	30	12
Letalität	81 %	50 %	56 %	60 %

Behandlungsergebnisse bei NG-Sepsis mit Meningitis:

Von den ausgetauschten 31 Kindern hatten 10 neben der Sepsis eine nachgewiesene Meningitis, während von 88 nicht ausgetauschten Sepsisfällen nur 7 durch eine nachgewiesene Meningitis kompliziert waren (siehe Abb. 11).

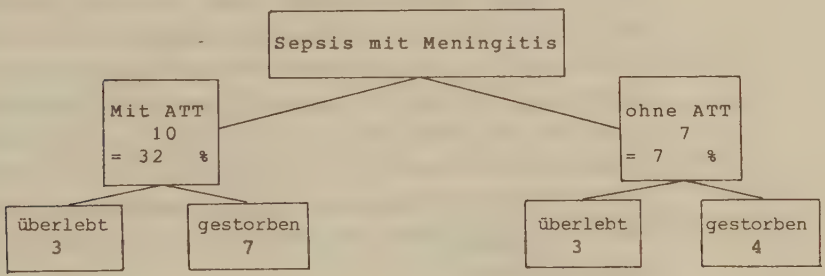

Abb. 11 Behandlungsergebnisse der NG-Sepsis kompliziert durch eine Meningitis

c) Indikation zur ATT:

Die NG wurden immer erst dann ausgetauscht, wenn bereits eine schwere Krankheitssymptomatik vorlag oder sich das Krankheitsbild unter der Chemotherapie zunehmend verschlechterte. Das macht auch der hohe Anteil an Meningitiden unter den ATT-Kindern deutlich (Abb. 11). In den Anmerkungen im Krankenblatt hieß es gewöhnlich: ATT we-

gen zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustands. Die ATT wurde demnach als "ultima ratio"-Maßnahme angewandt, wenn die antibiotische Therapie keinen klinischen Erfolg zeigte. Es wurde eine beträchtliche Zahl moribunder Kinder ausgetauscht: 7 Kinder starben innerhalb 24 Std. nach der ATT. Die Indikation zur ATT wurde allerdings nicht immer von einer positiven Blutkultur abhängig gemacht. 16 der ausgetauschten NG, also etwa die Hälfte, erhielten am gleichen Tag, an dem die Blutkultur abgenommen wurde, die ATT. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Indikation zur ATT zu einer negativen Selektion in bezug auf den Krankheitszustand der Patienten führte.

d) Methode der ATT:

Mit heparinisiertem Frischblut wurden 15 Kinder ausgetauscht, mit Konservenblut 10 Kinder; bei den restlichen 7 Kindern geht aus dem Krankenblatt nicht eindeutig hervor, welches Blut verwendet wurde. Für eine ATT wurden etwa 160 ml pro kg Körpergewicht Spenderblut berechnet, womit etwa 90 % des kindlichen Blutvolumens ausgetauscht wurden. In der Mehrzahl der Fälle wurde eine einzelne ATT ausgeführt, bei 5 Kindern wurde die ATT innerhalb eines Tages bis 9 Tage wiederholt. Retrospektiv konnte keine Verbesserung des therapeutischen Effekts der ATT bei Wiederholung festgestellt werden; 4 der 5 NG sind gestorben.

e) Verträglichkeit der ATT:

Es wurde über keine Zwischenfälle während der ATT in den Krankenblättern berichtet. Während der ATT trat kein Todesfall ein. Zwei Patienten verstarben am Tag der ATT: Ein Kind mit schwerem Herzfehler und ein FG (26. SSW) mit einem schweren Atemnotsyndrom. Die ATT kann also hier nicht als der ursächliche Faktor angesehen werden. In 17 Fällen wurden im Krankenblatt Angaben über die Verträglichkeit gemacht: Bei 2 Sepsisfällen mit Verbrauchskoagulopathie kam es zum Sistieren der Blutungen nach der

ATT, bei 14 Fällen besserte sich der Allgemeinzustand rasch und deutlich unter bzw. nach der ATT. Lediglich in einem Fall wurde berichtet, daß der Allgemeinzustand trotz ATT schlecht blieb.

f) Todesursachen bei NG-Sepsisfällen mit ATT-Behandlung:

Die Todesursachen wurden aus dem Sektionsprotokoll entnommen. Dabei wurde besonders darauf geachtet, ob durch die ATT selbst ein Krankheitsprozeß ausgelöst wurde, der zum Tode geführt haben könnte. Von den 20 verstorbenen ATT-Kindern starben 11 an den Folgen der Sepsis. Davon zeigten 8 Kinder septische Komplikationen, wie z. B. Meningitis und Schock.
Bei den übrigen 9 Kindern war die hochgradige Unreife Ursache für den tödlichen Ausgang (siehe Abb. 12).

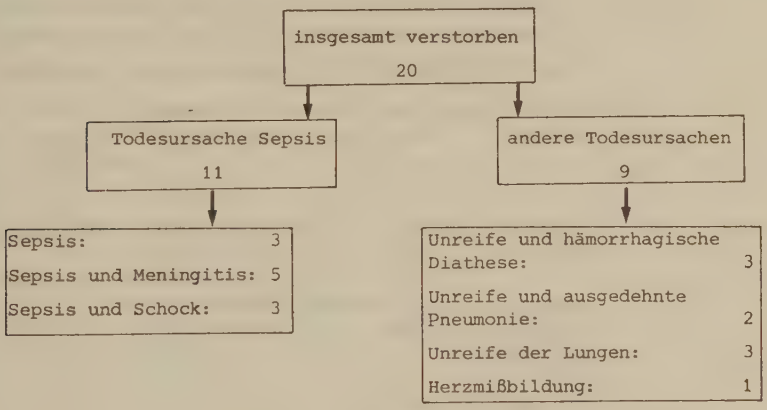

Abb. 12 Zusammenstellung der Todesursachen bei NG-Sepsis mit ATT-Behandlung

g) Hinweise auf mögliche durch die ATT ausgelöste Gefahren:

A) Akzidentelle Thymusinvolution:

Bei 3 Sepsisfällen mit ATT war bei der Obduktion eine akzidentelle Thymusinvolution festgestellt worden. Mit

dieser Beschreibung kann sich der Gedanke an eine gvhr verbinden, die auch mit einer Lymphozytenverarmung einhergeht (siehe Tab. 19).

B) Übertragung von Mikroorganismen mit der ATT:

Unter den 212 von 1968 bis 1975 wegen Blutgruppenunverträglichkeit und idiopathischer Hyperbilirubinämie ausgetauschten Kindern wurde bei 7 Fällen nach der ATT der Verdacht auf eine Sepsis gestellt. In allen 7 Fällen war die Blutkultur, die im Zeitraum von 2 bis 10 Tagen nach der ATT abgenommen wurde, positiv. Koagulasenegative Staphylokokken wurden in 2 Fällen, 5mal Pseudomonas aeruginosa, und je einmal E.coli und Staphylococcus aureus isoliert. Eine Zusammenstellung der Fälle gibt Tab. 18.

Tab. 18 Zusammenstellung von 7 Fällen, bei denen nach einer ATT wegen Blutgruppenunverträglichkeit eine Bakteriämie nachgewiesen wurde (? = Todesursache nicht einzusehen)

Fall	Verlauf	Grundkrankheit	Blutkultur	Zeitpunkt der ATT	Zeitpunkt d. Blutkulturabnahme
1	gestorben ?	FG, Rh-Ink., Sepsis	Pseudomonas aeruginosa	5. 4.	13. 4.
2	gestorben an Hirnventrikelblutung	FG, Rh-Ingk., Sepsis	Pseudomonas aeruginosa	14. 4.	15. 4.
3	überlebt	BO-Ink., Sepsis	E.coli	24. 7.	5. 8.
4	überlebt	Rh-Ink., Sepsis	Staph. aureus	21. 9.	25. 9.
5	überlebt	Rh-Ink., Sepsis	Staph. aureus	19. 3.	23. 3.
6	überlebt	Rh-Ink.,FG, Sepsis?	Häm.koag. neg.Staph.	5.10.	7.10.
7	überlebt	FG,AO-Ink., Sepsis?	Staph.epidermidis	14. 6.	2. 7.

Tab. 19 NG-Sepsisfälle nach ATT mit akzidenteller Thymusinvolution als Obduktionsbefund

Fallnummer Name	Geburts-datum	Zeitpunkt der ATT	Gestorben	Krankheits-dauer nach der ATT	Grundkrank-heit	Sektionsbefunde
1. M. T.	11.11.69	13.11.69	14.11.69	1 Tag	Konnatale Listeriosesepsis	- Akzidentelle Thymus-involution - Lunge: Arterien und Arteriolen zeigen eigentümliche Ballo-nierung der Endothel-zellen (häufig bei immunologisch beding-ten Gefäßreaktionen)
2. W. S.	12. 8.70	22. 8.70	23. 8.70	1 Tag	Klebsiellensepsis	- Akzidentelle Thymus-involution - Unreife der Lunge - hämorrhagische Diathe-se
3. S. A.	1. 7.70	17. 7.70 2 ATT	25. 8.70	39 Tage	E.coli-Sepsis	- Hochgradige Thymus-involution - Milz: dichtzellige Infiltrate aus unrei-fen myeloischen Zel-len - Herzversagen bei sep-tischer Allgemeinin-fektion

Zelluläre Blutelemente nach der ATT:

Über das Verhalten von Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten vor und nach der ATT konnten die Angaben aus den Krankenunterlagen nur lückenhaft Auskunft geben. Für die Thrombozytenzahlen und Hämatokritwerte ließen sich nur für einige ATT-Kinder die Verläufe vor und nach der ATT zufriedenstellend darstellen (siehe Abb. 13 und 14).

Das Gerinnungssystem nach der ATT:

Unter den Sepsisfällen, die mit ATT behandelt wurden, fanden sich 3 mit Verdacht auf Verbrauchskoagulopathie bei technischen Zeichen der hämorrhagischen Diathese. Es wurden keine Bestimmungen des Gerinnungsstatus unmittelbar vor oder nach der ATT vorgenommen. In 2 Fällen fand sich der Vermerk, daß die Blutungen nach der ATT sistierten. Alle 3 Kinder sind gestorben, 1 Kind an einer Sepsis und Hirnventrikelblutung, ein zweites Kind an Pneumonie und hämorrhagischer Diathese, das dritte Kind unter den Zeichen einer hämorrhagischen Diathese mit subgaleatischem Hämatom.

AKT und IgM-Spiegel nach der ATT:

Bei 2 Kindern konnten die IgM-Spiegel vor und nach der ATT für etwa 3 Wochen verfolgt werden. Unmittelbar nach der ATT war das IgM im Serum deutlich erhöht, von weniger als 25 mg% auf über 100 mg%,zeigte in den ersten 3 - 4 Tagen nach der ATT eine fallende Tendenz und hielt sich in den 2 darauffolgenden Wochen in etwa auf einem Plateau, das durch die inzwischen einsetzende Eigenproduktion erklärt werden kann (siehe Abb. 15).

Die AKT (Bestimmung mit der indirekten Hämagglutination) gegen verschiedene Erreger (E.coli, Klebsiellen, Proteus, Pseudomonas aeruginosa) zeigten unmittelbar nach der ATT Titeranstiege. Dann fielen die Titerwerte langsam ab, waren aber 13, 15 und 19 Tage nach der ATT noch deutlich höher als die Ausgangswerte vor der ATT (siehe Abb. 16, 17, 18, 19).

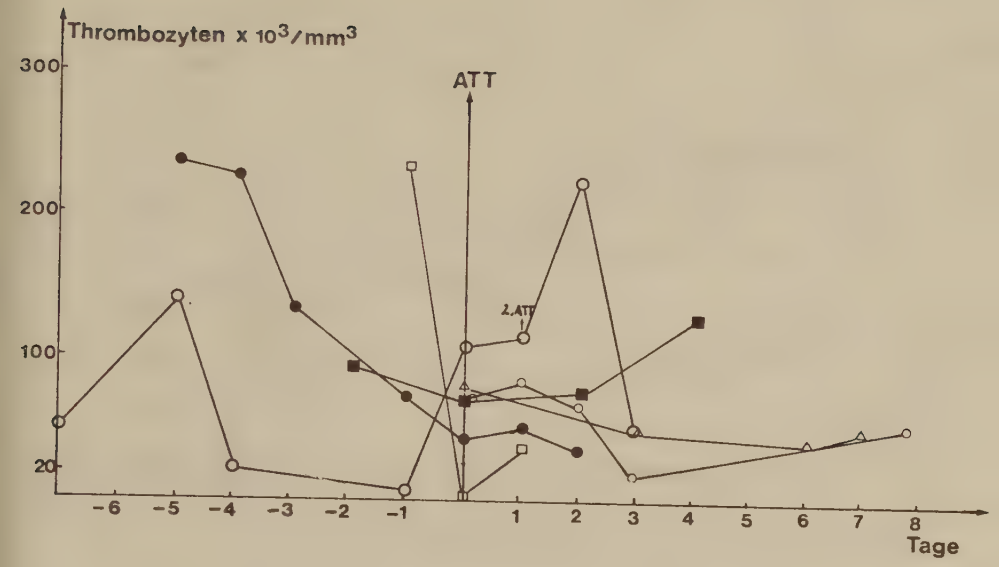

Abb. 13 Thrombozytenwerte vor und nach ATT

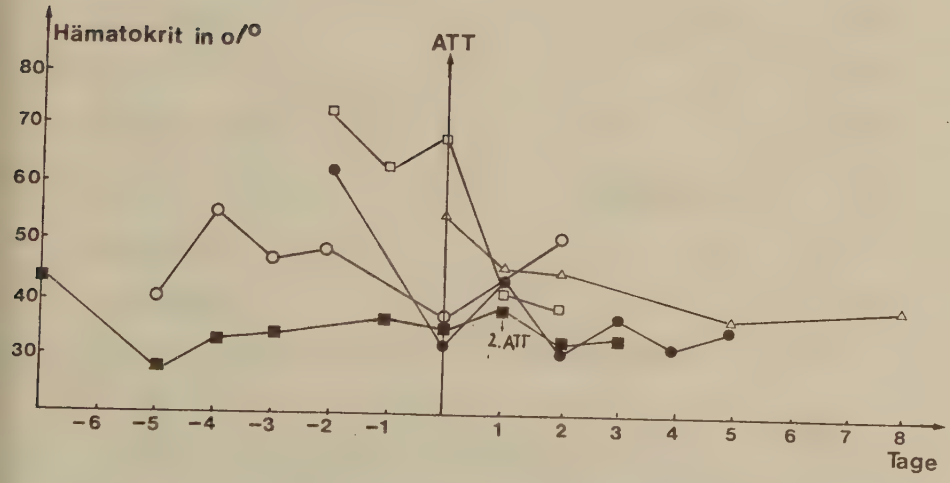

Abb. 14 Hämatokritverläufe vor und nach ATT

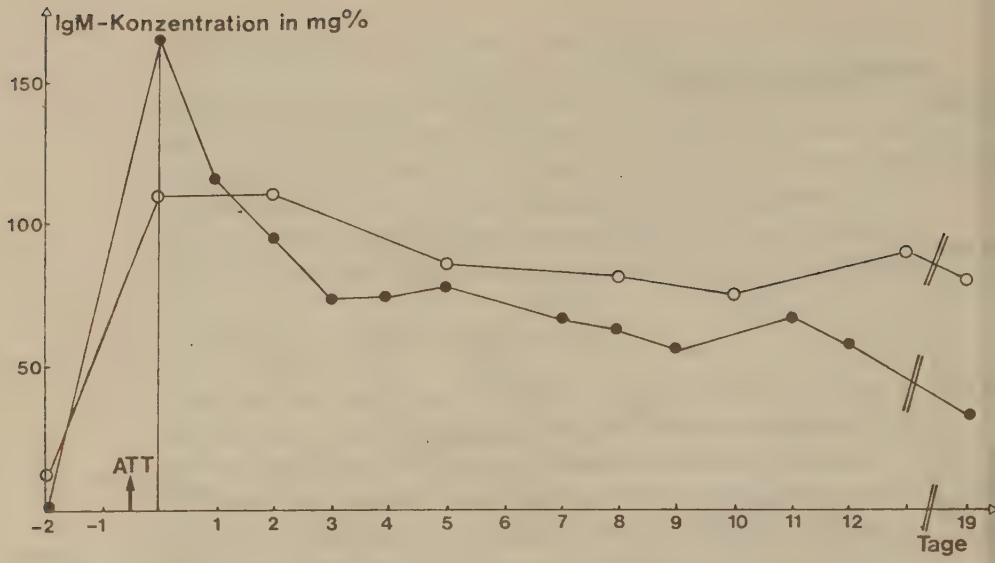

Abb. 15 IgM-Spiegel im Serum von 2 NG-Sepsisfällen vor und nach ATT

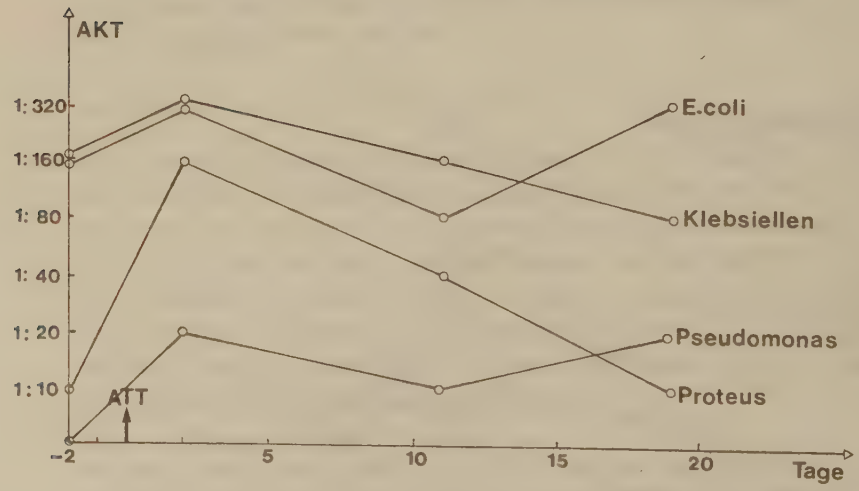

Abb. 16 Verlauf der AKT gegen Pseudomonas aeruginosa, Proteus Klebsiellen und E.coli vor und nach ATT bei einem 30 Tage alten NG mit Pseudomonas aeruginosa-Sepsis. Im Verlauf der Erkrankung kam es am 52. Tag zu einem Erregerwechsel durch Staphylokokkus epidermidis bei Ventilsepsis.

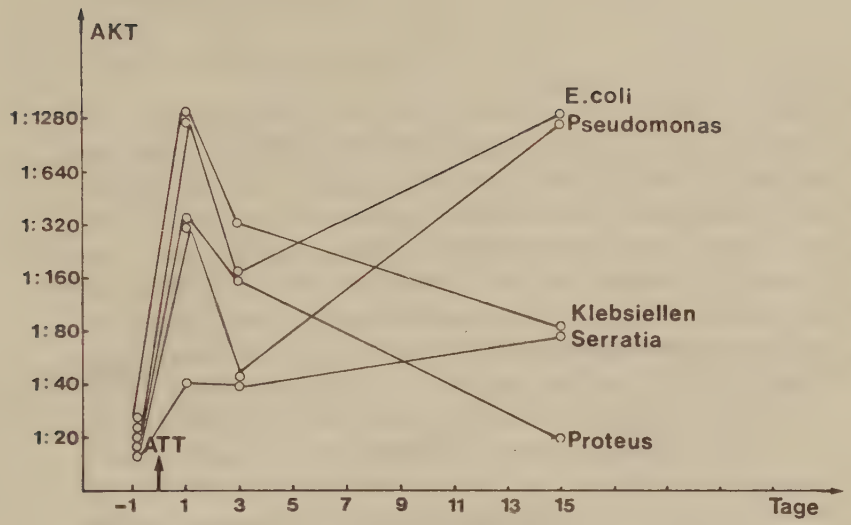

Abb. 17 Verlauf der AKT gegen Proteus,Serratia, Klebsiellen, Pseudomonas aeruginosa und E.coli vor und nach ATT bei einem 4 Tage alten FG (33.SSW) mit einer Serratia marcesens-Sepsis

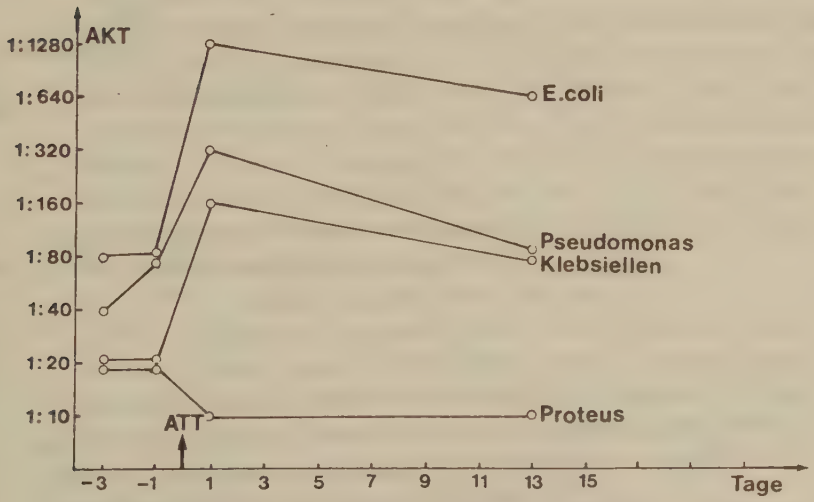

Abb. 18 Verlauf der AKT gegen Proteus, Klebsiellen, Pseudomonas aeruginosa und E.coli vor und nach ATT bei einem 1 Tag alten FG (36. SSW) mit klinischem Sepsisverdacht ohne positive bakteriologische Diagnostik

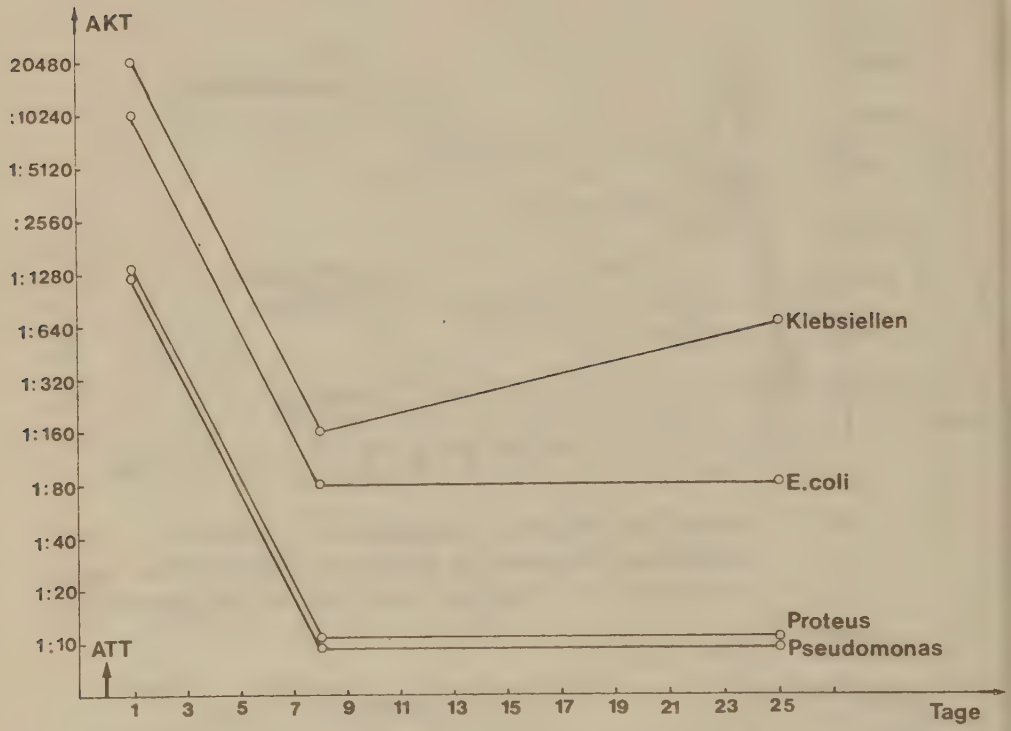

Abb. 19 AKT-Verlauf gegen Proteus, Pseudomonas aeruginosa, E.coli und Klebsiellen vor und nach ATT, bei einem 8 Tage alten FG (36. SSW) mit einer Klebsiellen-Sepsis

Normalerweise sind im Blut des Erwachsenen, also im AT-Blut, die höchsten Titer für E.coli, dann abfallend für Pseudomonas aeruginosa, Klebsiellen, Serratia und Proteus. Das spiegelt sich auch bei den ATT Fällen wider: E.coli-AKT und Pseudomonas aeruginosa-AKT steigen am höchsten an.

2. Nachuntersuchungen

a) Ziel der Untersuchungen:

Um Veränderungen erfassen zu können, wie sie bei einer chronischen gvhr auftreten, wurden Kinder, die in der Neugeborenenperiode eine ATT erhalten hatten, nachuntersucht. Es wurde besonders auf Merkmale Wert gelegt, die auf eine chronische oder mildere Verlaufsform einer gvhr hinweisen könnten. Ballowitz (19) hat schon 1965 eine ähnliche Untersuchung durchgeführt. Gewichtszunahme und Längenwachstum bei hyperbilirubinämischen FG (Geburtsgewicht zwischen 1020 g und 1600 g) mit und ohne ATT wurde verglichen. Anzeichen für eine gvhr ließen sich nicht finden. Kinder, die eine ATT erhalten hatten, waren sogar besser gediehen, wenn auch kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar war.

b) Untersuchungsgut:

Einbestellt wurden alle Kinder, die wegen einer Sepsis in den Jahren 1968 - 1975 ausgetauscht worden waren. Dadurch, daß einige Eltern den Untersuchungstermin nicht wahrgenommen haben und dazu einige Adressen wegen Umzugs nicht mehr bekannt waren, konnten von 11 einbestellten Kindern nur 3 nachuntersucht werden. Als Kontrollgruppe sollten ebenso viele Sepsisfälle ohne ATT in dem Zeitraum von 1968 bis 1975 dienen. 10 Kinder dieser Gruppe konnten nachuntersucht werden.

Von den Kindern, die wegen einer Blutgruppenunverträglichkeit oder Hyperbilirubinämie anderer Genese ausgetauscht wurden, wurden 11 nachuntersucht; sie sollten als Vergleichsgruppe zu den Sepsisfällen mit ATT dienen.

Übersicht über das Untersuchungsgut:
3 Sepsisfälle mit ATT
11 Fälle mit ATT wegen Blutgruppenunverträglichkeit
10 Sepsisfälle ohne ATT

Da die Gruppe der Sepsisfälle mit ATT zu klein war, um sie mit den anderen beiden Gruppen zu vergleichen, wurde sie mit den ATT-Kindern wegen Blutgruppenunverträglichkeit zu einer Gruppe zusammengefaßt.

Verhältnis von FG zu Termingeborenen:

Bei den ATT-Kindern überwiegen die FG: Das Verhältnis von FG zu Termingeborenen beträgt 10 : 4, bei den Sepsisfällen ohne ATT 5 : 4.

Verhältnis von Mädchen zu Jungen:

Bei den ATT-Kindern beträgt das Verhältnis von männlich zu weiblich 9 : 5, bei den Sepsisfällen ohne ATT 6 : 3.

c) Untersuchungskriterien:

Die anamnestischen, klinischen und laborchemischen Befunde, die für eine gvhr sprechen, wurden bereits in Tab. 12 aufgeführt. Tabelle 20 gibt eine Übersicht über die Daten, die bei den zur Nachuntersuchung einbestellten Kindern erfaßt wurden.

Tab. 20 Zusammenstellung der Daten, die bei der Nachuntersuchung erfaßt wurden

---

Zeit zwischen ATT und Nachuntersuchung

Anamnese: (Fieber, Diarrhoe, Erbrechen, Exanthem)

Klinik:

Gewicht:

Größe:

Status praesens: 1. Allgemeiner Eindruck, auffälligste Befunde
2. Somatogramm
3. Haut
4. Skelettsystem und Bewegungsorgane
5. Sinnesorgane
6. Nervensystem
7. Lymphdrüsenapparat; Schilddrüse
8. Zirkulationsorgane
9. Respirationsorgane
10. Bauchorgane
11. Genitalien
12. Mund- und Rachenhöhle

Labor:

Serumtransaminasen: GOT, GPT

Blutbild: Hb, Ery, Hkt, MCH, MCHC, MCV, Leuko, Ba, Eo, MY, Jgd, ST, Seg, Ly, Mo, Retic

Immunglobuline: IgG, IgA, IgM

Coombstest

---

d) Untersuchungsergebnisse:

Wachstum:

Länge und Gewicht der untersuchten Kinder wurden in anthropometische Tafeln eingetragen, auf denen Länge und Gewicht in Abhängigkeit vom Alter auf Percentilenkurven eingezeichnet sind. Bei den ATT-Kindern konnte keine Wachstumsretardierung beobachtet werden. Die Mehrzahl der ATT-Kinder lag über der 50 %-Percentile (siehe Abb. 20 und 21).

Anamnestische Hinweise auf eine gvhr:

Hautaffektionen, wie sie bei jeder gvhr beschrieben wurden, traten bei keinem der ATT-Kinder auf. Durchfall und Fieber, recht unspezifische Symptome im Säuglingsalter, wurden bei Kindern mit und ohne ATT in den ersten Lebensmonaten angegeben: bei 2 ATT-Kindern und einem Kind ohne ATT.

Status praesens:

Der Status praesens ergab keinerlei Hinweise auf die Entwicklung einer chronischen gvhr. Die Kinder waren in beiden Gruppen altersentsprechend entwickelt und zeigten keine Auffälligkeiten. Es konnten keine Leber-, Milz- oder Lymphknotenvergrößerungen oder chronische Hauterkrankungen festgestellt werden.

Laborchemische Daten:

Leberwerte: Die Transaminasen GOT und GPT lagen bei allen nachuntersuchten Kindern im Normbereich.

Blutbild: Bei keinem der ATT-Kinder wurde im roten Blutbild eine Abweichung im Hinblick auf eine Anämie festgestellt; die Gesamtzahl der Leukozyten lag ausnahmslos im Normbereich. Im Differentialblutbild ließen sich einige Abweichungen vom Normalbild erkennen. Bei den ATT-Kindern zeigten über die Hälfte (8 von 14 untersuchten Fällen) eine geringe Granulozytopenie bei gleichzeitig

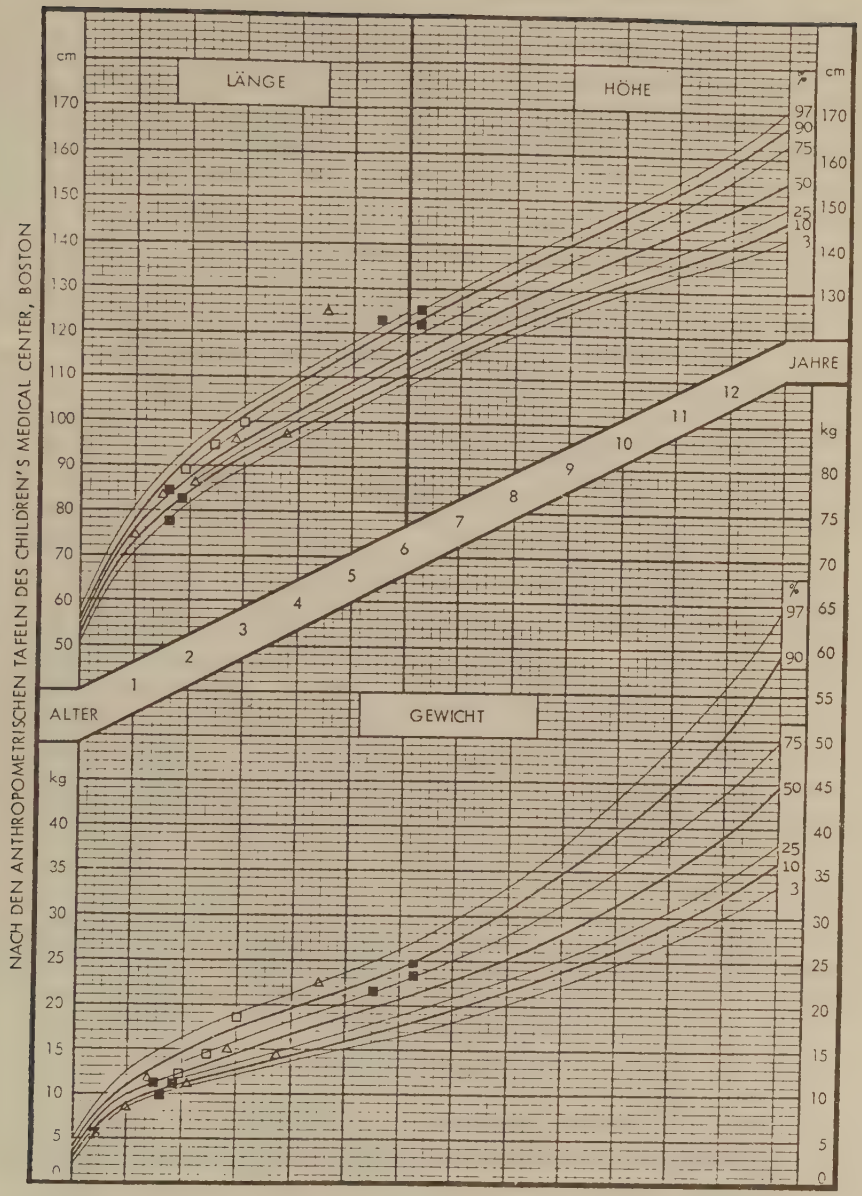

Abb. 20 Größe und Gewicht in Abhängigkeit vom ALter bei Knaben
(□ = Sepsisfälle mit ATT, ■ = Sepsisfälle ohne ATT,
△ ATT-Fälle wegen Morbus haemolyticus neonatorum)

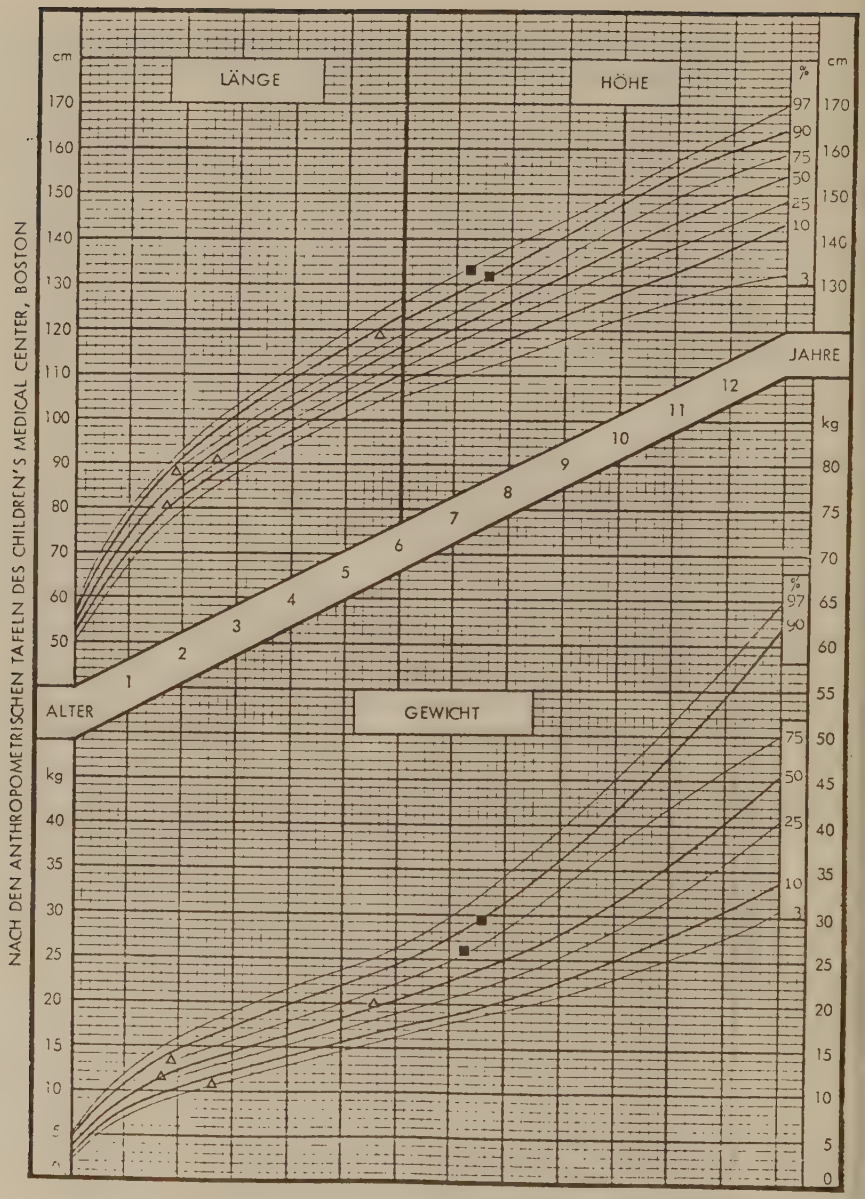

Abb. 21 Größe und Gewicht in Abhängigkeit vom Alter bei Mädchen
(□ = Sepsisfälle mit ATT, ■ = Sepsisfälle ohne ATT,
△ = ATT-Fälle wegen Morbus haemolyticus neonatorum)

bestehender mäßiger Lymphozytose. Bei den Sepsisfällen ohne ATT wurde diese Verschiebung lediglich bei 3 von 9 untersuchten Fällen gefunden (siehe Tab. 21). Bei der kleinen Fallzahl lassen sich statistisch auswertbare Unterschiede allerdings nicht feststellen.

Tab. 21 Anteil an segmentkernigen Granulozyten und Lymphozyten im weißen Blutbild der nachuntersuchten Kinder
(↑= erhöht, ↓= erniedrigt, die Zahlen entsprechen Prozentangaben. Die Normalwerte sind altersbezogen.)

	ATT-Kinder											
Segmentkernige Granulozyten	↑28	↑27	↑25	57	↑17	↑13	↑16	↑29	↑38	39	56	↑49
Lymphozyten	↑64	↑65	↑70	↑32	↑75	↑78	↑82	↑62	↑58	↑52	↑34	47
	Sepsisfälle ohne ATT											
Segmentkernige Granulozyten	52	↑37	↑75	↑50	↑31	↑34	↑44	↑16	↑23			
Lymphozyten	39	↑56	↑23	38	49	↑58	47	↑75	↑69			

Coombstest:

Der Coombstest als Nachweis von inkompletten Antikörpern war in keinem Fall positiv.

Immunglobuline:

Bei den Immunglobulinwerten ergaben sich bei der Nachuntersuchung einige Abweichungen von der altersentsprechenden Norm. Eine ausgesprochene Hypogammaglobulinämie wurde nicht nachgewiesen. Verschiebungen in den einzelnen Immunglobulinklassen zeigten beide Gruppen. Auffällig waren erhöhte IgM-Werte bei 11 von 14 ATT-Kindern und bei 7 von 9 Sepsiskindern ohne ATT.
Eine Übersicht über die Nachuntersuchungsergebnisse geben die Tabellen 22 und 23.

Tab. 22 Zusammenstellung der Nachuntersuchungsergebnisse bei NG-Sepsis ohne ATT
(Mo = Monat, J. = Jahr, m = männlich, w = weiblich, FG = Frühgeborenes, TG = Termingeborenes,
± = Normalwert, ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt, - fehlend)

Fallnummer Name	Alter	Geschlecht	FG/TG	Status praesens	Leberwerte GOT, GPT	Blutbild	Immunglobuline (mg%)
1. W. Ch.	5 Mo	m	FG (35.SSW)	euthyreote Struma leichter Exophthalmus	±	±	IgG↓ (150) IgA (20) IgM (52)
2. A. I.	22 Mo	m	FG	Nabelhernie Phimose	±	±	IgG (790) IgM (63) IgM (74)
3. L. T.	19 Mo	m	TG	ohne Befund (Diarrhoe 3 Wochen lang nach Entlassung)	±	±	IgG (670) IgA↑ (91) IgM↑ (128)
4. H. M.	7 J. + 2 Mo	w	TG	Zustand nach Operation: Korrektur der Transposition der großen Gefäße	±	Hb↓(10,8)	IgG↑ (1880) IgA (-) IgM↑ (143)
5. D. S.	7 J. + 7 Mo	w	TG	ohne Befund	±	±	IgG↑ (1760) IgA (166) IgM↑ (131)
6. Pf. J.	6 J. + 3 Mo	m	TG	gering mental-psychisch retardiert	±	±	IgG↑ (1500) IgA↑ (232) IgM↑ (121)
7. K. A.	5 J. + 1 Mo	w	FG (38.SSW)	Zustand nach Scharlach	±	Leukozyten↑ (22300)	IgG (1060) IgA↑ (189) IgM↓ (209)
8. S. M-P.	5 J. + 6 Mo	m	FG (36.SSW)	Zustand nach Tonsillektomie, trockene Haut	±	Leukozyten↓ (4900)	IgG↑ (1310) IgA (109) IgM↑ (121)
9. K. W.	6 J. + 3 Mo	m	FG (?SSW)	ohne Befund	±	±	IgG (1190) IgA (147) IgM↓ (93)

Tab. 23 Zusammenstellung der Nachuntersuchungsergebnisse bei Kindern mit ATT (1. bis 3. wegen Sepsis, 4. bis 14. wegen neonataler Hyperbilirubinämie). Zu den Abkürzungen siehe Tab. 22 .

Fallnummer Name	Alter	Geschlecht	FG/TG	Status praesens Anamnese, wenn auffällig	Leberwerte GOT, GPT	Blutbild	Immunglobuline (mg%)
1. O. M.	3 J.	m	TG	ohne Befund	±	±	IgG (880) IgA↓ (83) IgM↓ (99)
2. R. Ph.	2 J. + 5 Mo	m	FG(36. SSW)	Balanitis, Infekt der oberen Luftwege	±	±	IgG (1030) IgA↓ (86) IgM↓ (85)
3. W. T.	1 J. + 11 Mo	m	FG(33. SSW)	ohne Befund	±	±	IgG (560) IgA (36) IgM (64)
4. O. N.	20 Mo	w	FG(33. SSW)	häufig Infekte, 1. Lebensjahr konstant Diarrhoen	±	±	IgG↑ (1280) IgA↑ (120) IgM↑ (174)
5. W. B.	18 Mo	m	FG(37. SSW)	Balanitis, 1. Lebensjahr häufig Fieber, breiige Stühle	±	±	IgG (650) IgA (47) IgM↓ (85)
6. K. M.	22 Mo	w	FG(37. SSW)	trockene Haut, roter Rachen	±	Thrombozyten↑ (88000)	IgG (930) IgA (62) IgM↓ (201)
7. L. N.	12 Mo	m	TG	anamnestisch Ekzem an beiden O-Schenkeln	±	±	IgG (700) IgA (47) IgM (43)
8. P. S.	2 J. + 10 Mo	m	FG(29. SSW)	ohne Befund	±	±	IgG (780) IgA (87) IgM↓ (93)
9. J. E.	8 Mo	w	FG(33. SSW)	ohne Befund	±	±	IgG (520) IgA (47) IgM↓ (85)
10. W. F-J.	3 J. + 9 Mo	m	FG(38. SSW)	sehr trockene Haut	±	±	IgG↓ (700) IgA↓ (57) IgM↓ (85)
11. S. U.	5 J. + 7 Mo	w	TG	ohne Befund	±	±	IgG (1140) IgA↓ (62) IgM↓ (108)
12. S. K.	2 J. + 7 Mo	w	FG(36.SSW)	ohne Befund	±	±	IgG↑ (1500) IgA (72) IgM↑ (180)
13. O. Th.	4 J. + 6 Mo	m	TG	etwas rauhe Haut	±	±	IgG (810) IgA (122) IgM (82)
14. D. M.	2 J. + 1 Mo	m	FG(38. SSW)	ohne Befund	±	±	IgG↓ (540) IgA (56) IgM↓ (100)

IV. DISKUSSION

1. Diskussion der eigenen Ergebnisse:

Bei der Behandlung der NG-Sepsis mit der ATT ergab sich eine Letalität von 64 %. Die Letalität für Sepsisfälle ohne ATT im gleichen Zeitraum lag bei 54 %. Die schlechten Ergebnisse mit der ATT lassen sich auf eine negative Selektion zurückführen. Die ATT wurde nachweislich als ultima ratio-Maßnahme angewandt. Außerdem lag der Anteil an FG bei den ATT-Kindern deutlich höher, etwa doppelt so hoch. Vergleicht man die Spesis-Erreger in beiden Gruppen, so ergeben sich keine nennenswerten Unterschiede. In beiden Gruppen wurden etwa zwei Drittel der Fälle durch gramnegative Keime verursacht. Die Zahl der septischen Komplikationen vor ATT lag jedoch bei den ATT-Kindern deutlich höher. Bei den Sepsisfällen mit ATT waren 32 % durch eine Meningitis kompliziert, während bei den Sepsisfällen ohne ATT lediglich 7 % gleichzeitig eine Meningitis aufwiesen. Die negative Selektion bei den ATT-Kindern wird auch bei der Durchsicht der Sektionsprotokolle deutlich. Von den 2o verstorbenen ATT-Kindern starben 11 an einer Sepsis, von denen wiederum 8 Zeichen septischer Komplikationen zeigten. Die restlichen 9 Kinder starben aufgrund hochgradiger Unreife. Die Behandlungsergebnisse der NG-Sepsis mit der ATT führen zu besseren Resultaten, wenn die Kinder mit hochgradiger Unreife nicht zum Vergleich herangezogen werden. Dann würden auf 31 ATT-Fälle 11 Todesfälle wegen einer Sepsis kommen (35 %). Die kleinen Fallzahlen und die uneinheitlichen Indikationen zur ATT erlauben jedoch keine statistischen Auswertungen.

2. Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren:

Tabelle 24 gibt eine Übersicht der publizierten Fölle, bei denen mit und ohne ATT behandelte NG-Sepsisfälle gegenübergestellt sind. Bei der Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse der NG-Sepsis mit ATT ergibt sich für die mit ATT behandelten Sepsisfälle eine Letalität von 43 %, für die Sepsisfälle ohne ATT eine Letalität von 6o %. Dazu sind einige Anmerkungen erforderlich. Die von Torrado et. a. (244) berichteten 22 Fälle waren alle an einer Sepsis mit Sklerödem

erkrankt, was auf ein besonders schweres Infektionsgeschehen hinweist. Alle Kinder ohne ATT sind verstorben, nur in der Gruppe der ausgetauschten Kinder überlebten 7. Ähnlich positive Auswirkungen der ATT auf das prognostisch ungünstige Zeichen des sepsisbegleitenden Sklerödems ergeben die Untersuchungen von Pearse und Sauer (19o).
Von 15 Kindern mit Sklerödem überlebten 8 bei der Behandlung mit der ATT, während alle 6 Kinder mit Sklerödem ohne ATT verstarben. Salle et al (215) berichteten über die einzig bekannte kontrollierte Studie. In beiden Patientengruppen war die Schwere des Krankheitsbildes vergleichbar gewesen, sowie die Verteilung an grampositiven und gramnegativen Erregern. Der positive therapeutische Effekt ist in dieser Studie besonders ermutigend: von 29 ausgetauschten Kindern verstarben 7, während von 35 nicht ausgetauschten 24 verstarben. Bei Pohlandt et al. (198) handelte es sich vorwiegend um unreife NG, die einen septischen Schock entwickelten und bei denen die ATT den Verlauf günstig beeinflußte. Töllner et al. (242) konnten in ihren Untersuchungen bei 2 vergleichbaren Gruppen von NG-Sepsis eine signifikant niedrigere Letalität bei den ATT-Kindern feststellen. Die immer noch hohe Letalität in der Gruppe der ausgetauschten Kinder der eigenen Fälle und denen von Haggenmüller (113) lassen sich mit der erwähnten negativen Selektion erklären.

3. Hinweise auf durch die ATT ausgelöste Gefahren:

a) Übertragung von Mikroorganismen mit dem Transfusionsblut

Über die Gefahr der bakteriellen Kontamination des Spenderbluts bei Transfusionen wurde bereits unter II. 6) berichtet (s. S. 24). Bei den 7 Fällen, die promär wegen Blutgruppenunverträglichkeit ausgetauscht wurden und bei denen nach der ATT der Verdacht auf eine Sepsis geäußert wurde, läßt sich retrospektiv nicht eindeutig feststellen, ob die in der Blutkultur nachgewiesenen Keime mit dem Transfusionsblut oder durch die Prozedur der ATT übertragen wurden, da vor der ATT keine Blutkulturen angelegt worden waren (s. Tab. 18, S. 78). 2 Fälle mit koagulasenegativen Staphylokokken können im Sinne einer transistorischen Bakteriämie nach Nabelvenenkatheterismus oder als Verunreinigung bei

Abnahme der Blutkultur angesehen werden. Bei den verbleibenden 5 Fällen manifestierte sich ein septisches Krankheitsbild, an dem 2 Kinder mit einer Pseudomonas pyocyaneus-Sepsis verstarben. Da bei 2 von den 3 Fällen mit gramnegativen Keimen der Verdacht auf eine Sepsis erst 8 Tage und später nach der ATT geäußert wurde, kann die ATT schon aus Zeitgründen nicht als auslösendes Moment für die Sepsis gesehen werden, da wie bereits erwähnt, die bakterielle Kontamination mit gramnegativen Keimen durch das Freiwerden von Toxinen eine viel raschere Reaktion hervorruft (s. S. 24).
Insgesamt lassen sich eventuell 3 NG-Sepsisfälle ursächlich auf die ATT zurückführen, was bei 212 ATT-Fällen einer Inzidenz von 1,4 % und einer Letalität von 0,5 % entspräche.

b) Auslösung einer gvhr:

3 Fälle mit ATT waren auffällig, bei denen bei der Sektion eine akzidentelle Thymusinvolution beobachtet wurde (= ATI). Gatti et al. (95) berichteten über die ATI im Zusammenhang mit der gvhr. Bei Tieren wurde eine durch die gvhr ausgelöste fokale Destruktion von Lymphozyten in tiefen kortikalen Regionen des Thymus gesehen. Dieser Destruktion folgte eine ATI. Pathologisch-anatomisch ist der Thymus bei der ATI kleiner und fester und enthält weniger Zellen in der Rinde. Eine ATI ist Ausdruck einer Stressituation, die Involution wird durch die Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen provoziert. Jede akute, länger als 24 Stunden dauernde Erkrankung und jede chronische Erkrankung kann zur ATI führen und einen plötzlichen Tod auslösen (131).
Bei akuten Infektionen, wenn der Bedarf an Antikörpern sehr groß ist, kommt es zur raschen ATI (164).
Die bei den eigenen Untersuchungen beobachteten 3 Fälle mit ATI könnten als auslösendes Moment die Sepsis, eine gvhr oder die ATT selbst zur Ursache haben. Die Sepsis als Ursache der ATI ist bei keinem der 3 Fälle auszuschließen.
Man könnte die ATT per se als Stressituation in Erwägung ziehen; allerdings ist die Dauer der ATT für die Entwicklung einer ATI zu kurz. Eine gvhr als Auslösemechanismus kommt bei 2 Fällen nicht in Betracht, da die Kinder bereits einen Tag nach der ATT verstorben sind (s. dazu Tab. 19). Im drit-

Autoren	ohne ATT		mit ATT		Beobachtungszeit
	überlebt	verstorben	überlebt	verstorben	
Torrado et al (244)	o	11	7	4	197o-71
Prod'hom et al (2o3)	o	8	7	1	1966-73
Salle et al (215)	11	24	22	7	1972-74
Hagenmüller (113)	8	5	5	5	1974
Pohlandt et al (198)	k.A.	k.A.	11	13	1974-75
Töllner et al (242)	6	1o	11	11	1974-75
Pearse and Sauer (19o)	7	1o	19	8	1976
Eigene Ergebnisse	4o	48	11	2o	1968-75
Gesamt:	72 (38 %)	116 (62 %)	91 (57 %)	69 (43 %)	

Tab. 24: Therapeutischer Effekt der Austauschtransfusion bei der NG-Sepsis. Übersicht der Literatur und eigene Fälle.

ten Fall, bei dem der Krankheitsprozeß nach der ATT bis zum Tode noch 39 Tage dauerte, wäre die Zeitspanne für die Entwicklung einer gvhr gegeben. Das FG (34.SSW) bekam auch große Mengen immunkompetenter Zellen transfundiert: Kurz vor der ATT 2 Frischbluttransfusionen von jeweils 5o ml und dann 2 ATT mit Frischblut. Klinische Hinweise auf eine gvhr sind im Krankenblatt nicht vermerkt. Unter den laborchemischen Daten war eine Thrombozytopenie nach der ATT zu verzeichnen. Pathologisch-anatomisch fiel eine hochgradige ATI auf mit nahezu vollständigem Fehlen von Thymuslymphozyten. Die Milz war dichtzellig mit unreifen myeloischen Zellen infiltriert. Als Todesursache wurde Herzversagen bei länger bestehender septischer Allgemeininfektion angegeben. Gegen diese wenigen Angaben, die auf eine gvhr hinweisen könnten, spricht als deutlicher Stressfaktor eine Operation, die wegen einer Invagination 6 Tage nach der ATT durchgeführt wurde. Die Hinweise auf eine gvhr als Stressfaktor für die Entstehung der ATI werden dadurch entkräftet.

Aus den Ergebnissen der Nachuntersuchungen bleibt ein Fall zu diskutieren. Ein frühgeborenes Mädchen (33 SSW, Fallnummer 4) erhielt wegen einer Rh-Ink. nach der Geburt 2 ATT und eine einmalige Erythrozytenkonzentratgabe aus Frischblut. Bei der Nachuntersuchung berichtete die Mutter von konstanten Diarrhoen im ersten Lebensjahr, außerdem von häufig rezidivierenden Infekten (Bronchitiden und Otitiden). Die Hausärztin vermutete ein Antikörpermangelsyndrom. Bei der Nachuntersuchung im Alter von 2o Monaten waren die Immunglobuline erhöht (IgG = 128o mg%, IgA = 12o mg% und IgM = 174 mg%). Das Kind hatte 5 bis 6 Wochen vor der Untersuchung eine gamma-Globulininjektion erhalten, so daß die erhöhten IG-Spiegel nicht mehr auf die Injektion zurückzuführen sind. Die Frage bleibt offen, ob ein Immundefekt im zellulären Immunsystem oder eine chronische mild verlaufende gvhr die häufigen Infekte erklärt. In keinem der sonst noch untersuchten Parameter (s. Tab. 2o) ergab sich ein Hinweis auf eine gvhr. Klarheit könnten bioptische Untersuchungen vom Intenstinum und Lymphknoten und der Nachweis fremder Zellen im Organismus des Kindes erbringen. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich aufgrund der retrospektiven Untersuchung kein Hinweis auf die Entwicklung einer

gvhr nach ATT im NG-Alter ergeben hat. Lediglich ein Fall bleibt offen, bei dem die Nachuntersuchungsergebnisse zwar negativ für eine gvhr waren, die Anamnese des Kindes jedoch zweifelhaft.

4. Überlegungen für die Zukunft:

a) Kontrollierte Studie:

Statistisch sichere Aussagen über den Erfolg der ATT in der Behandlung der NG-Sepsis kann nur eine prospektive Studie geben, in der 2 miteinander vergleichbare Gruppen mit und ohne ATT behandelt werden. In Zusammenarbeit mit mehreren interessierten Kliniken könnten in einer Studie, bei der die Indikation zur ATT nach einem Schema festgelegt wird, eindeutigere Aussagen über die Erfolge mit der ATT gewonnen werden.

b) Indikationsstellung zur ATT:

Um die ATT erfolgreich einsetzen zu können, sollte eine genaue Indikationsstellung erfolgen. Bei negativer Selektionierung und ATT bei bereits moribunden Kindern kann nicht mehr mit einem therapeutischen Effekt gerechnet werden. Einen Vorschlag über den Einsatz der ATT bei der NG-Sepsis soll folgende Tabelle (Tab. 25) geben. Dabei wurde besonders berücksichtigt, daß die diagnostischen Merkmale rasch und einfach gewonnen werden können.

---

1) 1 Punkt pro positiver Angabe:
   Anamnestische Hinweise auf Infektionsmöglichkeit
   - vorzeitiger Blasensprung (> 24 Stunden)
   - stinkendes Fruchtwasser
   - schwierige Reanimation
   - Gestationsalter, Geburtsgewicht, Apgar
   - Mikroskopische Untersuchung des gramgefärbten Ohrabstrichs (pos. bei 13 oder mehr Granulozyten pro Gesichtsfeld)

2) 1/2 Punkt pro nachgewiesenem Symptom:
Anders nicht erklärbare Verschlechterung des Allgemeinzustandes
- Trinkschwäche
- Hypo-, Hypertonie, Übererregbarkeit, Lethargie
- Kardiorespiratorische Symptome: Zyanose, Tachykardie, Apnoeanfälle
- Gastrointestinale Symptome: Erbrechen, geblähtes Abdomen, Hepatosplenomegalie
- Hypo-, Hyperthermie
- Haut: Ikterus, fahl-blaß, marmoriert, Exanthem, Sklerödem

3) Laborchemische Daten:
- Thrombozytopenie kleiner 1oo ooo/mm^3 1 Punkt
- Auftreten einer Linksverschiebung im Blutbild mit folgenden Werten: 2 Punkte
  1. Tag 2o %) Stabkernige und jüngere neutrophile Granulozyten
  2. Tag 15 %)
  3. Tag 8 %)
- sonst nicht erklärbarer zunehmender Ikterus mit Erhöhung vor allem des direkten Bilirubins 1 Punkt
- Hypophosphatämie kleiner 4,3 mg% 1 Punkt
- Nachweis von zirkulierenden Immunkomplexen 1 Punkt

4) Antibiotikatherapie "spricht nicht an" 2 Punkte

Tab.25: Vorschlag zu einem Score-Schema zur Indikationsstellung zur ATT bei Verdacht auf oder Nachweis einer NG-Sepsis (nach 174a).

Die ATT sollte z.B. bei 3 1/2 und mehr Punkten durchgeführt werden. Eine sichere ATT-Indikation ist die positive Blut- und/oder Liquorkultur bei entsprechender klinischer Symptomatik.
Angaben über die diagnostische Wertigkeit der im "Score" angegebenen Parameter finden sich bei Gotoff und Behrmann (1oo), Marget (152) und Marget und Belohradsky (153).
Über die Häufigkeit der Thrombozytopenie bei bakterieller

Sepsis berichten Corrigan (6o) und Kuchler et al. (138). Besonderes Augenmerk mögen auf jüngere Untersuchungen über die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten der NG-Sepsis gelegt werden. Hervorzuheben sind die Ergebnisse von Kuchler et al. (138), die in 7o % der NG-Sepsisfälle Leukozyten, Neutrophile und Stabkerinige im pathologischem Bereich fanden. Die prozentuale Stabkernigenzahl war immer erhöht. Ein rasch verfügbares Ergebnis bringt die Bestimmung der Phosphatkonzentration im Serum (25o). Werte von weniger als 4,3 mg% im Serum können die Diagnose einer Sepsis stützen. Der Nachweis zirkulierender Immunkomplexe mit einer einfachen und raschen Technik (Agglutinationshemmung) zeigt eine gute Korrelation (8o %) zur bestehenden Infektion (67). Die Bedeutung der mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchung des Ohrabstrichs ist bisher unentschieden (218, 219).

c) Wiederholung der ATT:

Prodhom et al.(2o3) und Torrado et al. (244) haben vorgeschlagen, die ATT bis zur Heilung zu wiederholen. Wenn man bedenkt, daß der therapeutische Effekt der ATT mit der Übertragung von Antikörpern, Komplement, Phagozyten und Gerinnungsfaktoren wegen der kurzen Halbwertszeit einzelner Faktoren nur für 1 bis 2 Tage anhält, scheint bei Ausbleiben der gewünschten Besserung eine Wiederholung der ATT innerhalb 12 - 24 Stunden indiziert. Der Auswascheffekt von Erregern und Toxinen könnte verstärkt werden, da in der Zeit zwischen 2 ATT Keime aus dem Gewebe in die Blutbahn nachdiffundieren.

d) Blutart für die ATT:

Bei längerer Blutaufbewahrung verlieren die Erythrozyten an Lebensfähigkeit und Funktionswert. Das Überleben hängt von der ATP-Konzentration ab. Bereits bei mehr als 7 Tage altem ACD-Blut können Erythrozyten vorübergehend ihre Funktion verlieren. Nach 21 Tagen sinkt die ATP-Konzentration auf 6o %, d.h. daß dann auch die 2,3-DPG-Konzentration sinkt und damit die Sauerstoffabgabe ans Gewebe (43).

Bei der Blutaufbereitung zur Ungerinnbarkeit muß zwischen Zitratblut und Heparinblut unterschieden werden. Heparinblut muß innerhalb von 24 bis 48 Stunden verwendet werden, da für die Erythrozyten kein metabolisches Substrat vorhanden ist. Bei der Aufbereitung mit Heparin wird das Blut nicht verdünnt wie beim Zitratblut, bei dem 1/3 des Konservenplasmas als Antikoagulans fungiert. Die partielle Thromboplastinzeit und die Thrombinzeit sind nach ATT mit Heparinblut verlängert (133). Die Autoren (133) empfehlen eine Heparinmenge von 15o bis 2oo E/1oo ml Blut, da bei höherer Heparindosierung Blutungen auftreten könnten und den unerwünschten Einsatz von Protaminsulfat notwendig machen könnten. Nach Bentley et al. (25) sind die bei ATT mit ACD-Blut beobachteten Hämorrhagien, die bei erythroblastotischen Kindern einige Tage nach der ATT auftraten, mit Heparinblut zu vermeiden. Da Heparinblut leicht alkalisch ist, kann es sich positiv auf azidotische Kinder auswirken (43). Bei großen und schnell durchgeführten Transfusionen wirkt Zitrat toxisch (direkt auf das Myokard und über Vasokonstriktion in den Pulmonalgefäßen), so daß in diesem Fall Heparinblutt besser geeignet zu sein scheint (254). Konvulsionen, klinische Zeichen des Schocks, Herzrhythmusstörungen bis zum Herzstillstand une eine generelle neurologische Irritabilität während der ATT werden oft auf die Zitrattoxizität zurückgeführt (11, 81, 254).
Nach den Angaben verschiedener Autoren (25, 195, 254, 133) ist daher Heparinblut dem Zitratblut bei ATT vorzuziehen. Bei der Korrektur von Gerinnungsstörungen im Sinne einer DIC ziehen die Autoren Gross and Melhorn (11o) frisches mit Zitrat aufbereitetes Blut dem Heparinblut vor, während Klose et al. (133) bei DIC gerade mit Heparinblut Vorteile in der Unterbrechung des gesteigerten Umsatzes an Gerinnungsfaktoren sehen.
Beim Zitratblut kann zwischen ACD- (= acid-citrate-dextrose) und CPD-Blut (= citrate-phosphate-dextrose) unterschieden werden. CPD-Blut ist weniger sauer; die Erythrozyten im CPD-Blut zeigen daher einen geringeren Verlust an 2,3-DPG. CPD-Blut ändert auch während einer 5 Tage langen Aufbewahrung seine O_2-Affinität kaum (68), während

im ACD-Blut bereits nach einigen TAgen die 2,3-DPG-Konzentration fällt. Besonders bei Kindern mit respiratorischen und kardialen Störungen sollte CPD-Blut verwendet werden, wenn nicht frisches Blut zur Verfügung steht. Tabelle 26 soll einen Vergleich geben über Vor- und Nachteile verschiedenartiger Blutzubereitung und Aufbewahrung (siehe dazu auch unter: ATT und Elektrolyte, S. 22).

e) Bestrahlung des Transfusionsbluts:

Über die Gefahr einer gvhr nach ATT bei NG ist bereits berichtet worden (S. 55 ff). In den retrospektiven Untersuchungen über ATT an der Haunerschen Kinderklinik konnte eine gvhr fast sicher ausgeschlossen werden. Nach den Beobachtungen von Parkman et al. (188) besteht die Gefahr einer gvhr bei ATT an NG, die bereits intrauterin ausgetauscht wurden. Aus theoretischen Überlegungen kann das Auftreten einer gvhr nicht ausgeschlossen werden bei NG mit einem defekten T-Zellsystem, abgesehen von angeborenen Immundefekten. Dazu zählen erythroblastotische Kinder mit hohen Bilirubinspiegeln (179, 211), Kinder mit hochgradiger Proteinmangelernährung (51, 84) und "small-for-date" Kinder. Aus diesen Erwägungen heraus wäre zur sicheren Vermeidung einer gvhr bei FG, "small-for-date"-Kindern, Mangelernährten und erythroblastotischen Kindern eine Bestrahlung des ATT-Blutes ohne Nachteile für das Kind mit 1.5oo bis 3.ooo rad angezeigt.

5. Zusätzliche Therapiemöglichkeiten bei NG-Sepsis:

Es bleibt zu überlegen, ob neben der unbestrittenen Chemotherapie und grundlegenden Maßnahmen wie Elektrolytausgleich, Kreislaufunterstützung usw. bei der NG-Sepsis neben der ATT noch zusätzliche Immuntherapieversuche die Situation verbessern helfen können.

Antikoagulantien	Vorteile	Nachteile	Autoren
Heparin	ø Zitrat ø ↓ Kalium ø Dilution leicht alkalisch	Blut muß bald verwendet werden	Bentley et al. (25) Valentine (254) Buchholz (43)
ACD-	Vorteile bei Gerinnungsstörungen??	Hypokalzämie Hyperkaliämie Zitrat ↑	Gershanik et al. (96) Miller et al. (163) Ames et al. (11) Wexler et al. (264)
CPD-	weniger sauer, Ery-überlebenszeit länger als bei ACD-Blut	Hypokalzämie Hyperkaliämie Zitrat ↑	Delivoria-Papadopoulos et al. (68)
Konserve	bessere Verfügbarkeit	↓ ATP ↓ 2,3-DPG ↓ Ery-Viabilität ↑ Kalium	Buchholz (43) Delivoria-Papadopoulos et al. (68)
Frischblut	Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten, normale Erythrozytenviabilität Komplementkomponenten	schwieriger verfügbar	Buchholz (43)
Gefrorene Erys aufgetaut und suspendiert in Albumin-Elektrolyt-Glucoselösung	gute Verfügbarkeit ø Isoagglutinine ø Zitrat ø Leukozyten	ø Thrombozyten ø Plasmaproteine außer Albumin ø Ig ø Gerinnungsfakt.	Kreuger (136)

Tab. 26: Vor- und Nachteile verschiedener Blutaufbereitung im Hinblick auf eine ATT im NG-Alter.

↑ = erhöht ↓ = erniedrigt ø = Fehlen, kein

a) Substitution des Immunsystems:

Die angeborene immunologische Unreife könnte theoretisch mit Frischblut- und Frischplasmatransfusionen, Immunglobulinpräparaten, Hyperimmunseren, Leukozytentransfusionen und T-Zellmediatorgaben günstig beeinflußt werden. Nur mit Einschränkungen sollen Immunglobulingaben beim reifen NG angewandt werden. Es hat bereits einen genügend hohen IgG-spiegel durch Übertritt mütterlicher Antikörper über die Plazenta. Während des 2. Trimenons jedoch, wenn ein physiologischer Tiefstand des IgG besteht, ist der Einsatz von Immunglobulinpräparaten bei schweren bakteriellen Infektionen gerechtfertigt, ebenso bei FG, wegen der niedrigen intrauterin erhaltenen IgG-Mengen (235). Wiederholte Injektionen hoher Gamma-Globulindosen konnten bei FG signifikant die Infektionsmorbidität vermindern (1o). Allerdings soll in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, daß wiederholte Verabfolgung von Gamma-Globulin im 1. Lebensjahr die Entwicklung der humoralen Immunität hemmen kann (178). Der Mangel an IgM-Antikörpern beim NG könnte mit Gamma-Globulin-Präparaten mit hohem IgM-Anteil korrigiert werden (248). Da es sich aber um intramuskulär applizierbare Präparate handelt, kämen sie bei manifester Sepsis infolge der langsamen Resorption zu spät. Frischplasma vermag neben dem Immunglobulinmangel zusätzlich den Mangel von Komplement-Komponenten und Properdin zu beheben. Die verminderte Opsonisierungsfähigkeit beim NG konnte durch ACD-Frischplasma, das nicht älter als 24 Stunden war, ausgeglichen werden (169). Jüngere Untersuchungen bestätigen diese Ergebnisse. Mit der Transfusion von frischem Vollblut (in einer Menge von mehr als 4o % des kindlichen Blutvolumens) konnte die Opsoninaktivität gegen Streptokokken der Gruppe B erhöht werden, unter der Voraussetzung, daß das Spenderblut entsprechende Antikörper enthielt. 9 NG, die Frischbluttransfusionen mit AK gegen Streptokokken der Gruppe B erhielten, überlebten die Sepsis (229 Im Fall einer manifesten NG-Sepsis könnte allerdings die Gabe von Frischplasma in ausreichender Menge zur Volumenbelastung führen, zudem entfiele der "wash-out"-Effekt

der ATT, sowie der positive Effekt der Übertragung adulter Erythrozyten. Die verminderte und verzögerte AK-Produktion des NG könnte mit Hyperimmunseren günstig beeinflußt werden. Dafür geeignet wären Seren von Rekonvaleszenten oder von Vakzinierten. Alexander et al.(5) setzten erfolgreich eine heptavalentes Pseudomaonas-Vakzine zusammen mit einem Hyperimmunglobulin bei älteren Verbrennungskindern zur Prophylaxe gegen Pseudomonasinfektionen ein. Bei Staphylokokkeninfektionen wurden Staphylokokkenantitoxingaben erprobt (15o).

Die beim NG nicht, beim FG aber beobachtete Schwäche der Phagozytosefähigkeit könnte mit der Transfusion von Erwachsenenphagozyten verbessert werden. Granulozytenkonzentrate, die mit der kontinuierlichen Durchlaufzentrifugation und der Filtrationsleukopherese gewonnen werden, werden unter folgenden Indikationen transfundiert: Antibiotakaresistente Infektionen mit schwerer Neutropenie ($<$ 5oo/ mm^3), vor allem Infektionen mit gramnegativen Keimen und Pilzen (162). Graw et al. (1o6) konnten die Überlebensrate durch Granulozytentransfusionen bei Patienten mit gramnegativ verursachter Sepsis erhöhen. Die Gefahren einer Granulozytentransfusion müssen dabei mit in Erwägung gezogen werden: kurzfristige Schüttelfrost- und Fieberanfälle post transfusionem, respiratorische Insuffizienz durch eine infekt- oder immunologisch bedingte Akkumulation transfundierter Granulozyten in der Lunge, und die nach 1 bis 2 Wochen auftretende die Leukozytentransfusion limitierende Isoimmunisierung (162). Um den Mangel an antigener Erfarhung im T-Zellsystem zu beheben, wäre der Einsatz von Transferfaktor(en) mit einer bestimmten immunologischen Information denkbar (152). Levamisole, ein synthetisches Präparat, das bisher als Anthelmintikum angewandt wurde, soll nach den neueren Untersuchungen von Rojas et al. (21o) die zellulär vermittelten Immunreaktionen stimulieren und wäre so auch bei der Therapie von NG-Infektionen denkbar. Eine Übersicht über den gezielten Einsatz von Blutfraktionen und die damit erreichte Beeinflussung des Immunsystems zeigen die Tabellen 27 und 28.

Angeborene Unreife	Therapeutische Ansätze	Wirkung	Nebenwirkung
IgM IgA	Blut, Serum Immunglobuline	+	(+)
AK-Produktion	s.o. + Hyperimmunserum	+	(+)
Opsonisierung	s.o. + Serumfraktionen	+	(+)
Antigene Erfahrung im T-Zellsystem	T-Zellmediatoren (Transferfaktor)	+	?

Tab. 27: Mögliche Therapieansätze in der Substitution immunologischer Faktoren bei immunologisch mitverursachten NG-Infektionen.

b) Stimulation des Immunsystems:

Die Möglichkeit einer Stimulation des Immunsystems wird deutlich bei Feten, die intrauterin infiziert wurden. Theoretisch wäre es denkbar, die Mutter während der Schwangerschaft mit spezifischen bakteriellen Antigen zu impfen, welche entweder die Plazenta passieren und beim Feten eine immunologische Antwort provozieren oder aber bei der Mutter zur Bildung plazentagängiger IgG-Antikörper führen und so dem Feten einen passiven Schutz geben. Postnatal kann die Besiedlung des Darms mit apathogenen Keimen eine raschere und signifikant höhere AK-Bildung hervorrufen (148).. Endotoxin, ein toxisch wirkendes Produkt gramnegativer Bakterien, hat auf das Immunsystem stimulierende Eigenschaften. Bekannt ist die mitogene Wirkung auf B-Lymphozyten der Maus, die Aktivierung des Komplement- und Properdinsystems und die Induktion der Interferonbildung (263). Hochgereinigte Endotoxinpräparationen sind zu immunstimulierenden Zwecken bereits beim Menschen angewandt worden. Eine schnellere und umfangreichere Differenzierung von T-Lymphozyten wäre über die Verabreichung eines Thymushormons (152), genannt Thymosin, denkbar.

6. Offene Fragen

Am Schluß der Überlegungen zur Mitbehandlung der NG-Sepsis mit der ATT bleiben viele offene Fragen.

a) Wann ist der Indikationszeitpunkt zur ATT gegeben? Wenn eine Sepsis aufgrund anamnestischer, klinischer und laborchemisch-hömatologischer Daten vermutet wird, oder wenn die Sepsis bereits durch eine positive Blut- oder Liquorkultur bestätigt ist?

b) Wie sicher ist der Therapieeffekt? Können die Erfolgsaussichten die transfusionsbedingten Gefahren wettmachen?

c) Besteht die Gefahr einer gvhr und sollte daher jedes Transfusionsblut mit 15oo rad bestraht werden?

d) Wie groß ist der Ausschwemmeffekt auf Bakterien und Toxine?

e) Kann gerade im Hinblick auf das Immunsystem der Einsatz einzelner Blutfraktionen nicht ebenso wirksam, aber dafür rationeller und weniger eingreifend sein? (S. Tab. 28).

Antworten auf diese wichtigen Fragen sollen weitere experimentelle infektions-immologische Untersuchungen sowie kontrollierte prospektive klinische Studien bringen.

Blutfraktion	Indikation	Besonderheiten der Blutaufbewahrung und Aufbereitung	Therapeutische Ziele	Mögliche Gefahren
Erythrozytenkonzentrat	Anämie	Zentrifugation aus Frischblut, 6 Tage	Verbesserung der Gewebsoxygenierung, Vermeidung einer Übertransfusion	Hepatitis u.a. Infektionskrankheiten, (hämolytische) Transfusionszwischenfälle
Plasma	Antikörpermangel bei FG, Opsoninmangel bei FG und NG	nach 1 Jahr Aufbewahrung AK-Spiegel unversehrt	Verbesserung der Opsonisierung	Hepatitis u.a. Infektionskrankheiten, Suppression der AK-Bildung?
Albumin	Hyperbilirubinämie bei NG	-	Bindung von Bilirubin an Albumin	-
Frischplasma oder frisch gefrorenes Plasma	Gerinnungsstörungen, DIC (s. auch Plasma)	-	Verhüten von Blutungen	siehe unter Plasma
Gamma-Globulin	Virusinfektionen, bakterielle Infektionen bei FG	Fraktionen mit hohem IgM-Anteil bei gramnegativen Keimen	Zufuhr von AK, Verbesserung der Opsonisierung	Suppression der AK-Bildung?, Bildung von anti-γ-Globulin-AK (selten)
Hyperimmunseren	NG-Infektionen bei Kenntnis des Erregers	Rekonvaleszentenserum, Serum von Vakzinierten	Verbesserung der Opsonisierung, Zufuhr spezifischer AK	Suppression der AK-Bildung?
Thrombozyten	Thrombopenien $<15\text{-}20.000/mm^3$	Thrombozytenkonzentrate aus Frischblut	Verhütung von trhombopenischen Blutungen	Hepatitis Bildung von anti-HLA-AK
Leukozyten?	Neutropenien $<500/mm^3$	Filtrationsleukopherese, Durchlaufzentrifugation	Zufuhr von Phagozyten	gvhr siehe auch unter Thrombozyten

Tab. 28: Der gezielte Einsatz von Blutfraktionen bei der NG-Sepsis

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollten Untersuchungsergebnisse mit der ATT zur Mitbehandlung der bakteriellen NG-Sepsis dargestellt und diskutiert werden. Es wurde versucht, die hämatologischen, immunologischen und infektiologischen Veränderungen aufzuzeigen, die diese Behandlungsmethode bei NG oder FG hervorrufen kann.

Die Morbidität und Letalität der NG-Sepsis hat sich in den letzten Jahren durch konventionelle, chemotherapeutische Maßnahmen nicht eindeutig beeinflussen lassen. Die Letalität schwankt noch immer zwischen 2o und 9o % mit einem Mittelwert von etwa 5o %. NG und FG sind in besonderem Maße exponiert und disponiert, an mikrobiellen Infektionen zu erkranken. Dieser Umstand erklärt sich mit der angeborenen immunologischen Unreife , die ein Teil der physiologischen Adaptation ist. Verglichen mit einem gesunden Erwachsenen sind bei NG die immunologischen Zellsysteme vollständig ausgebildet. Die Barrieren von Haut und Schleimhaut sind angelegt, Zahl und Morphe der Phagozyten sowie der B- und T-Lymphozyten entsprechen denen eines Erwachsenen. Lediglich für die Komponenten des Komplementsystems werden bis zu 5o % niedrigere Spiegel gefunden. Untersucht man aber die antiinfektiöse Funktion dieser immunologischen Kompartments, so finden sich für alle Abwehrsysteme mehr oder weniger ausgeprägte Defizienzen. Nur die von der Mutter übertragenen IgG-Antikörper gewähren einen, wenn auch antibakteriell begrenzten, Schutz.

Aus diesen Überlegungen heraus, scheint die ATT die immunologische Situation des NG durch Substitution und Stimulation günstig zu beeinflussen. In den Jahren 1968 bis Ende 1975 sind an der Haunerschen Kinderklinik 243 ATT durchgeführt worden, 31 davon wegen einer NG-Sepsis, die übrigen 212 wegen Blutgruppenunverträglichkeit mit Hyperbilirubinämie. In der gleichen Behandlungsperiode sind 88 NG-Sepsisfälle ohne ATT betreut worden. Von den 31 Sepsisfällen mit ATT sind 2o (64,5 %) gestorben, 11 haben überlegt. Bei den Sep-

sisfällen ohne ATT sind 48 verstorben (= 54 %). In etwa 6o % war die Sepsis durch gramnegative Erreger, mit einem Überwiegen von E. coli, Pseudomonas aeruginosa und Klebsiella-Enterobacter verursacht worden. Diese Verteilung fand sich sowohl bei mit ATT behandelten als auch ohne ATT behandelten Kindern.Die Indikation zur ATT ist in der genannten Behandlungsperiode erst dann gestellt worden, wenn sich der Allgemeinzustand des Patienten unter antimikrobieller Therapie dramatisch verschlechterte.

Der Vergleich zu den in der Literatur mitgeteilten Sammelstatistiken ergibt positive, ermutigende Resultate. Von insgesamt 16o mit ATT behandelten NG-Sepsisfällen sind 69 (= 43 %) verstorben, während von den 188 mitgeteilten Sepsisfällen ohne ATT 116 (= 62 %) verstorben sind. Die noch immer sehr hohe Letalität in der Münchner Gruppe erklärt sich wohl in der negativen Selektion und (zu) späten Durchführung der ATT.

Welche Veränderungen spielen sich bei einer ATT ab? Bei dem biomechanischen Vorgang der ATT werden Blutbestandteile auf den Empfänger übertragen. Folgende günstige Einflüsse auf den NG-Organismus sind nachgewiesen oder denkbar. Immunkompetente T-Lymphozyten des Spenders können zell-vermittelte Immunität auf den Empfänger übertragen. Von großer Bedeutung ist die Substitution der im NG-Alter fehlenden Antikörper, vor allem der IgM-Klasse. Alle Immunglobulinklassen vom Spendertyp werden zusammen mit Komplement-Komponenten quantitativ übertragen und sind für die Neutralisierung von Toxinen, für die Opsonisierung, Phagozytose und intrazellutäre Abtötung von Bakterien von großer Bedeutung.
Der Sauerstofftransport und die Sauerstoffabgabe ans Gewebe wird durch den Austausch gegen Erythrozyten mit adultem Hämoglobin, erhöhte 2,3-DPG-Spiegel und ATP-reichere Erythrozyten verbessert. Ist die NG-Sepsis durch eine DIC kompliziert, so kann die Gabe von Gerinnungsfaktoren im Frischblut einen entscheidenden therapeutischen Effekt haben.

Neben dem Transfer von Zellen und Serumbestandteilen werden bei der ATT auch Substanzen aus dem Blutstrom entfernt. Inwieweit die Reduktion von Bakterien und Toxinen am Behandlungserfolg beteiligt ist, ist noch ungeklärt.

Welche Gefahren können für das NG mit der ATT entstehen? Neben allgemeinen Transfusionszwischenfällen, wie sie bei jeder Bluttransfusion vorkommen können, kann es durch die Verabfolgung von Antikörpern zur Suppression der eigenen Gamma-Globulin-Produktion über einen "feed-back"-Mechanismus kommen. In einigen in der Literatur mitgeteilten Fällen war die Übertragung von T-Lymphozyten von einer tödlich endenden "graft-versus-host"-Reaktion gefolgt. Bei den eigenen retrospektiven Untersuchungen konnte keine sichere gvhr beobachtet werden. Die Nachuntersuchungen, die an 14 ATT-Kindern durchgeführt wurden, ergaben auch keine Veränderungen im Sinne einer chronischen gvhr. Die Kinder waren altersentsprechend entwickelt und zeigten anamnestisch sowie bei der körperlichen und laborchemisch-immunologischen Untersuchung keine großen Auffälligkeiten.

Für die Zukunft stellt sich die Frage, ob die Erfolgsaussichten durch die ATT groß genug sind, um die transfusionsbedingten Risiken in Kauf nehmen zu können. In keinem Fall kann die ATT bei der NG-Sepsis die antimikrobielle Therapie ersetzen, es ist aber denkbar, daß sie zu einer hilfreichen unterstützenden Therapiemaßnahme wird. Idealerweise sollten allen gefährdeten NG und FG ein "Opsonin-Konzentrat", ohne die Gefahr der Volumenbelastung, zum Ausgleich der serumabhängigen Opsonisierungs-Defizienz, appliziert werden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abramson, N., Eisenberg, P.D., and Aster, R.H.: Post-transfusion purpura: Immunologie aspects and therapy. New Engl. J.Med. 291: 1163, 1974.

2. Adamkin, D.H.: New uses for exchange transfusion. Ped. Clin. N. Amer. 24: 599, 1977.

3. Adinolfi, M.: Human complement onset and site of synthesis during fetal life. Am. J. Dis. Child. 131: 1015, 1977.

4. Alebouyeh, M., Remien, A., and Marget, W.: Incidence of DIC in the course of septicaemia in newborn infants. Z. Kinderheilk. 109: 325, 1971.

5. Alexander, J.W., Fischer, M.W., and Mac Millan, B.G.: Immunological control of pseudomonas infection in burn patients: A clinical evaluation. Arch. Surg. 102: 31, 1971.

6. Alexander, J.W.: Host defense mechanisms against infection. Surg. Clin. N. Amer. 52: 1367, 1972.

7. Allen, J.C., and Kunkel, H.G.: Antibodies to genetic types of gamma globulin after multiple transfusions. Science 139: 418, 1963.

8. Alter, H.J., Purcell, R.H., Holland, P.V., and Popper, H.: Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. Lancet I: 459, 1977.

8. Ambrus, C.N., Ambrus, J.C., Johnson, G.C., Packmann, E.W., Chernick, W.S., Back, N., and Harrison, J.W.E.: Role of the lungs in the regulation of the white blood cell level. Amer. J. Physiol. 178: 33, 1954.

1o. Amer, J., Ott, E., Ibbot, F.A., O'Brien, D., and Kempe, C.H.: The effect of monthly gamma-globulin administration on morbidity and mortality from infection in premature infants during the first year of life. Pediatrics 32: 4, 1963.

11. Ames, R., Syllm, J., and Rapoport, S.: Effect of infusions of citrated plasma on the plasma citrate level of infants. Pediatrics 6: 361, 195o.

12. Ammann, A.J., Tooley, W. H., and Hong, R.: Toxic epidermal necrolysis. Lancet II: 484, 1972.

13. Ammann, A.J., and Wara, D.W.: Maternal-fetal graft versus host reaction. J. Pediatr. 87: 329, 1975.

14. Aranda, J.V., Clark, T. E., Maniello, R., and Outerbridge, E.W.: Blood transfusion: Possible potentiating risk factor in retrolental fibroplasia. Pediatr. Res. 9: 633, 1975.

15. August, Ch. S., Berkel, A.J., Driscoll, S., and Merler, E.: Onset of lymphocyte function in the developing human fetus. Pediatr. Res. 5: 539, 1971.

15. Baksa, J., and Daukó,J.: Mit partieller Austauschtransfusion behandelte Verbrennungskrankheit.(zit. nach J. Léb) Z. Kinderchir.7: 3oo, 1969.

17. Ballowitz, L.: Über die Behandlung des Ikterus gravis mit Austauschtransfusionen. Ärtzl. Wschr. 6: 844, 1951.

18. Ballowitz, L.: Die fetalen Erythroblastosen und der Rhesusfaktor. Erg. inn. Med. Kinderheilk. 3: 538, 1952.

19. Ballowitz, L.: Austauschtransfusion und Runt Disease. Pädiat. Pädol. 1: 329, 1965.

2o. Barnes, D.W.H., and Loutit, J.F.: Spleen protection: the cellular hypothesis. In: Radiology Symposium, ed. Bacq. Z.M., Liège 1954. Butterworth, London, 1955, p. 134.

21. Belohradsky, B.H., and Marget, W.: Neugeborenen-Infektionen. In: Pädiatrie in Praxis und Klinik, Hrsg. Bachmann et al. Thieme, Fischer, Stuttgart, 1978 (im Druck).

22. Belohradsky, B.H., Butenandt, I., Wustrack, S., Klose, H.J. und Marget, W.: Infektionsimmunologische Diagnostik und Therapieversuche bei Verbrennungen und Verbrühungen im Kindesalter: Retrospektive Studie über 1o Jahre bei 463 Kindern. 16. Tagg. Dtsch. Gesellsch. Kinderchirurgie, Freiburg,4.-6.9.1978.

23. Belohradsky, B.H.: persönliche Mitteilung, 1977.

24. Belohradsky, B.H., Muntean, W., Klose, H.J., Magerl, M., Prinz-Hülsmann, L., Mayser, P., und Marget, W.: Behandlung der Neugeborenen-Sepsis durch Austausch-Transfusionen. Erste infektionsimmunologische Ergebnisse. In: Perinatale Medizin, Band VII. Eds. Schmidt, Dudenhausen, Saling. Thieme, Stuttgart, 1978, S. 637.

25. Bentley, H.P., Ziegler, N.R., and Kriwit,W.: The use of heparinized blood for exchange transfusion in infants. Am. J. Dis. Child. 99: 8, 1960.

26. Berg, T.: Immunoglobulin levels in infants with low birth weights. Acta Paediat. Scand. 57: 369, 1968.

27. Berger, R.L., Liversage, R.M., Chalmers, Th.C., Graham, J.H., Goldrick, D.M. and Stohlmann, F.: Exchange transfusion in the fulminating hepatitis. New Engl. J. Med. 274: 497, 1966.

28. Berrone, C., and Bricarelli, F.D.: Survival of donors lymphocytes in new-born infants submitted to exchange transfusion. Helv. paed. acta 24: 192, 1969.

29. Bessis, M. and Bernard, J.: Indications de l'exsanguino-transfusion en dehors de la maladie hémolytique du nouveau-né. Le Sang 19: 4o, 1948.

3o. Bessis, M.: The use of replacement transfusion in diseases other than hemolytic disease of the newborn. Blood 4: 324, 1949.

31. Betke, K. und Keller, W.: Icterus neonatorum gravis ohne Inkompatibilität und Austauschtransfusion. Die Medizinische 24: 947, 1957.

32. Binder, Ch., und Weißenbacher, G.: Komplikationshäufigkeit venöser und arteriovenöser Austauschtransfusionen beim NG. Mschr. Kinderheilk. 122: 767, 1974.

33. Bhaskaruam, C., Raghuramulu, N., and Reddy, V.: Cell-mediated immunity and immunoglobulin levels in light-for-date infants. Acta Paediat. Scand. 66: 617, 1977.

34. Bjerrum, O.J., and Jersild, C.: Class-specific anti-IgA associated with severe anaphylactic transfusion reactions in a patient with pernicious anaemia. Vox Sang. 21: 411, 1971.

35. Bobo, R.C., Schubert, W.K., and Partin, J.C.: Reye syndrome: Treatment by exchange transfusion with special reference to the 1974 epidemic in Cincinnati, Ohio. J. Pediatr. 87: 881, 1975.

36. Böhm, N., Kleine, W., and Enzel, U.: Graft-versus-host disease in two newborns after repeated blood transfusions because of rhesus incompatibility. Beitr. Path. 160: 381, 1977.

37. Boggs, Th.R., and Westphal, M.C.: Mortality of exchange transfusion. Pediatrics 26: 745, 1960.

38. Bolande, R.P., Taisman, H.S., and Philipsborn, H.F.: Electrolyte considerations in exchange transfusions for erythroblastosis fetalis. J. Pediatr. 49: 4o1, 1956.

39. Bridges, R.A., Condie, R.M., Zak, S.J., and Good, R.A.: The morphologic basis of antibody formation development during the neonatal period. J.Lab & Clin. Med. 53: 331, 1959.

4o. Bridges, C.G., Yamamura, M., and Valdimarsson, H.: Polymorphonuclear leucocyte function after storage. Lancet I: 285, 1978.

41. Brittingham, Th.E., and Chaplin, H.: Febrile transfusion reactions caused by sensivity to donor leucocytes and platelets. J.A.M.A. 165: 819, 1957.

42. Brody, J.I., Goldsmith, M.H., Park, S.K., and Soltys, H.D.: Symptomatic crises of sickle cell anemia treated by limited exchange transfusion. Ann. Int. Med. 72: 327, 197o.

44. Büsse, M., and Ströder, J.: Haemolytic complement activity in infants. Z. Kinderheilk. 115: 267, 1973.

43. Buchholz, D.H.: Blood transfusion: Merits of component therapy. J. Pediatr. 84: 165, 1974.

45. Burman, D.A., Hodson, A.K., Wood, C.B.S., and Brueton, N.F.W.: Acute anaphylaxis, pulmonary edema, and intravascular hemolysis due to cryoprecipitate. Arch. Dis. Child. 48: 483, 1973.

46. Bursaux, E., Freminet, A., Brossard, V., and Poyart, C.F.: Exchange transfusion in the neonate with ACD or CPD stored blood. Biol. Neonate 23: 123, 1973.

47. Byrne, J.P., and Dixon, J.A.: Pulmonary edema following blood transfusion reaction. Arch. Surg. 1o2: 91, 1971.

48. Cashman, T.M., Navin, J.J., and Chandor, S.B.: Thymic alymphoplasia, previously reported as dysgammaglobulinemia typ I. J. Pediatr. 76: 722, 197o.

49. Cederbaum, S.D., Niwayama, G., Stiehm, E.R., Neerhout, R.C., Ammann, A.J., and Berman, W.: Combined immunodeficiency manifested by Letterer-siwe syndrome. Lancet I: 958, 1972.

5o. Cederquist, L.L., Ewool, L.C., and Litwin, S.D.: IgD and the fetal immune response. Scand. J. Immunol. 6: 821, 1977.

51. Chandra, R.K.: Fetal Malnutrition and postnatal immunocompetence. Am. J. Dis. Child. 129: 45o, 1975.

52. Cimo, P.L., and Aster, R.H.: Post-transfusion purpura, successful treatment by exchange transfusion. New Engl. J. Med. 287: 29o, 1972.

53. Clark, C.E.: Retrolentale Fibroplasie: Austauschtransfusionen erhöhen Risiko. Medical Tribune Kongreßbericht, 25. Juli 1975.

54. Cocchi, P., and Marianelli, L.: Phagocytosis and intracellular killing of pseudomonas aeruginosa in premature infants. Helv. paed. acta 22: 11o, 1967.

55. Cocchi, P., Mori, S., and Becattini, A.: N.B.T. tests in premature infants. Lancett II: 1426, 1969.

56. Cocchi, P., Ravina, A., ans Pierro, U.: Leukocyte viability in the neonate. J. Pediatr. 91: 5o3, 1977.

57. Coen, R., Grush, O., and Kander, E.: Studies of bactericidal activity and metabolism of the leukocyte in full-term neonates. J. Pediatr. 75: 4oo, 1969.

58. Cohen, F., Zuelzer, W.W., Kadowaki, J., Thompson, R., and Kennedy, D.: Temporary persistence of replicating donor cells after intrauterine transfusions. J. Pediatr. 67: 937, 1965.

59. Conley, J.E., Erbes, J., Stoddard, F.J., and Frye, J.W.: Replacement transfusion following administration of incompatible blood. Am. J. Clin. Path. 19: 1131, 1949.

6o. Corrigan, J.J.: Thrombocytopenia: A labaratory sign of septicemia in infants and children. J. Pediatr. 85: 219, 1974.

61. Corrigan, J.J.: Heparin therapy in bacterial septicemia. J. Pediatr. 91: 695, 1977.

62. Dancis, J., Osborn, J.J., and Kunz, H.W.: Studies of the immunology of the newborn infant, IV. Antibody Formation in the prema-

ture infant. Pediatrics 12: 151, 1953.

63. Davidsohn, I., and Stern, K.: Blood transfusion reactions: Their causes and identification. Med. Clin. N. Amer. 44: 281, 1960.

64. Davis, P.A.: Bacterial infection in the fetus and newborn. Arch. Dis. Child. 46: 1, 1971.

65. Davis, R.H., and Galant, S.P.: Nonimmune rosette formation: A mesure of the newborn's cellular immune response. J. Pediatr. 87: 449, 1975.

66. De Lemos, R.A., Mc Laughlin, G.W., Koch, H.F., and Diserens, H.W.: Abnormal partial thromboplastin time and survival in RDS: Effect of exchange transfusion. Pediatr. Res. 7: 168, 1973.

67. Delire, M.F., Leclercq, M.L., Cambiaso, C.L., Masson, P.L., et Malherbe, A.: Approche de l'infection néonatale par recherche de complexes immuns circulants. In: Journées Nationales de Néonatologie, Paris, du 9 au 11 Mai 1975, Kongreßbericht, p. 47.

68. Delivoria-Papadopoulos, M., Morrow III, G., and Oski, F.A.: Exchange transfusion in the newborn infant with fresh and "old" blood: The role of storage on 2,3-diphosphoglycerate, hemoglobinoxygen affinity, and oxygen release. J. Pediatr. 79: 898, 1971.

69. Delivoria-Papadopoulos, M., Roncevic, N.P., and Oski, F.A.: Postnatal changes in oxygen transport of term, premature, and sick infants: The role of red cell 2,3-diphosphogly-

cerate and adult hemoglobin. Pediatr. Res. 5: 235, 1971.

7o. Delivoria-Papadopoulos, M., Miller, L.D., Branca, P.A., Forster, R.E., and Oski, F.A.: Effect of exchange transfusion on altering mortality in: 1) infants weighing less than 125o grams at birth and 2) infants with severe respiratory distress (RDS). Pediatr. Res. 7: 291, 1973.

71. Delivoria-Papadopoulos M., Miller, L.D., Forster, R.E., and Oski, F.A.: The role of exchange transfusion in the management of low-birth-weight infants with and without severe respiratory distress syndrome. J. Pediatr. 89: 273, 1976.

72. Desai, R.G. and Greger, W.P.: Maternofetal passage of leudocytes and platelets in man. Blood 21: 665, 1963.

73. Diaz-Jonanen, E., Strickland, R.G., and Williams, R.C.: Studies of human lymphocytes in the newborn and the aged. Am. J. Med. 58: 62o, 1975.

74. Dossett, J.H., Williams, R.C., and Quie, P.G.: Studies on interaction of bacteria, serum factors and polymorphonuclear leukocytes in mothers and newborns. Pediatr. 44: 49, 1969

75. Dossett, J.H.: Microbial defenses of the child and man. Ped. Clin. N. Amer. 19: 355, 1972.

76. Dost, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik. Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

77. Drummond, R.: Transfusion reactions and fatalities consequent on circulatory overloading. Brit. Med. J. 2: 319, 1943.

78. Edson, J.R., Blaese, R.M., White, J.G., and Krivit, N.: Defibrination syndrome in an infant born after abruptio placentae. J. Pediatr. 72: 342, 1968.

79. Eitzmann, D.V., and Smith, R.T.: The nonspecific inflammatory cycle in the neonatal infant. Am. J. Dis. Child. 97: 326, 1959.

80. Erslev, A.J., and Mc Kenna, J.P.: Erythropoiesis after exchange transfusion in hemolytic anemia. Blood 27: 242, 1966.

81. Farquhar, J.W., and Smith, H.: Clinical and biochemical changes during exchange transfusion. Arch. Dis. Childh. 33: 142, 1958.

82. Fearon, D.T., Ruddy, S., Schur, P.H., and Mc Cabe, W.R.: Activation of the properdin pathway of complement in patients with gram-negative bacteriemia. New Engl. J. Med. 292: 937, 1975.

83. Feinstone, S.M., Kapikian, A.Z., Purcell, R.H., Alter, H.J., and Holland, P.V.: Transfusin-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. New Engl. J. Med. 292: 767, 1975.

84. Ferguson, A.C., Lawlor, G.J., Neumann, C.G., Oh, W. and Stiehm, E.R.: Decreased rosette-forming lymphocytes in malnutrition and intrauterine growth retardation. J. Pediatr. 85: 717, 1974.

85. Fields, D.L.: Respiratory distress syndrome treated with exchange transfusion. J. Indiana State Medical Assoc. 65: 839, 1972.

86. Fireman, Ph., Zuchowski, D., and Taylor, P.M.: Development of human complement system. J. Immunology 1o3: 25, 1969.

87. Forman, M.L., and Stiehm, E.R.: Impaired opsonic activity but normal phagocytosis in low-birthweight infants. New Engl. J. Med. 281: 926, 1969.

88. Forsgren, A., and Quie, P.A.: Influence of the alternate complement pathway on opsonization of several bacterial species. Infect. Immun. 1o: 4o2, 1974.

89. Fowler, R., Schubert, W.K., and West, C.D.: Acquired partial tolerance to homologous skin grafts in the human infant at birth. Ann. N.Y. Acad. Sci. 87: 4o3, 196o.

89a. Francois, B., Corney, G., and De Meyer, R.: Peritoneal dialysis and exchange transfusion in a neonate with argininosuccinic aciduria. Arch. Dis. Child. 51: 228, 1976.

9o) Fudenberg, H., and Solomon, A.: "Acquired agammaglobulinemia" with auto-immune hemolytic disease: Graft-versus-host reaction? Vox Sang. 6: 68, 1961.

91. Fullerton, W.T., and Turner, A.G.: Exchange transfusion in treatment of severe anemia in pregnancy. Lancet I: 75, 1962.

92. Gahr, M., Jentsch, E., and Schröter, W.: Imbalance of globin chain synthesis in newborn infants with hemolytic disease after exchange transfusion. Pediatr. Res. 11: 9, 1977.

93. Gaisford, W.: The protection of infants against tuberculosis. Brit. Med. J. 2: 1164, 1955.

94. Galle, K., Schwanitz, G., and Grosse, K.: Chromosomenuntersuchungen bei Neugeborenen nach Austauschtransfusion mit gegengeschlechtlichem Blut. Blut 31: 3o7, 1975.

95. Gatti, R.A., Kersey, J.H., Yunis, E.J., and Good, R.A.: Graft-versus-host disease. Progr. Clin. Pathol. 5: 1, 1973.

96. Gershanik, J.J., Levkoff, A.H. and Ducan, R.: Serum ionized calcium values in relation to exchange transfusion. J. Pediatr. 82: 847, 1973.

97. Gitlin, D., Rosen, F.S., and Michael, J.G.: Transient 19S gamma$_1$-globulin deficiency in the newborn infant, and its significance. Pediatrics 31: 197, 1963.

98. Gluck, L., and Silverman, A.: Phagocytosis in premature infants. Pediatrics 2o: 951, 1957.

99. Gorman, J.G.: The role of the labaratory in hemolytic disease of the newborn. Lea & Febiger, Philadelphia, 1975.

100. Gotoff, S.P., and Behrmann, R.E.: Neonatal septicemia. J. Pediatr. 76: 142, 1970.

101. Gotoff, S.P.: Neonatal immunity. J. Pediatr. 85: 149, 1974.

102. Gottuso, M.A., Williams, M.L., and Oski, F.A.: The role of exchange transfusions in the management of low-birth-weight infants with and without respiratory distess syndrome. J. Pediatr. 89: 279, 1976.

103. Graham, C.W., Saba, T.M., Lolekha, S., and Gotoff, S.P.: Deficient serum opsonic activity for macrophage function in newborn infants. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143: 991, 1973.

104. Graham, S.G. and Tisdall, F.F.: Poisoning from the external use of resorcin. Canad. Med. Ass. J. 12: 730, 1922.

105. Graw, R.G., Herzig, G.P., Rogentine, G.N., Yankee, R.A., Leventhal, B.G., Whang-Phy, J., Haltermann, R.H., Krüger, G., Berard, C., and Henderson, E.S.: Graft-versus-host reaction complicating HLA-matched bonemarrow transplantation. Lancet II: 1053, 1970.

106. Graw, R.G., Herzig, G., Perry, S., and Henderson, E.S.: Normal granulocyte transfusion therapy, treatment of septicemia due to gram-negative bacteria. New Engl. J. Med. 287: 367, 1972.

107. Gregory, R.J.: Technique for treatment of polycythaemia by exchange transfusion. Lancet I: 858, 1971.

1o8. Groff, P., Torhorst, J., Speck, B., Nissen, C., Weber, W., Cornu, P., Rossier, J., und Biland,L.: Die Graft-versus-Host-Krankheit, eine wenig bekannte Komplikation der Bluttransfusion. Schweiz. med. Wschr. 1o6: 634, 1976.

1o9. Grogan, T.M., Broughton, D.D., and Doyle, W.F.: Graft-versus-host reaction (gvhr). Arch. Pathol. 99: 33o, 1975.

11o. Gross, S., and Melhorn, D.K.: Exchange transfusion with citrated whole blood for disseminated intravascular coagulation. J. Pediatr. 78: 415, 1971.

111. Gysler, R., and Morger, R.: Erfolgreiche Austauschtransfusion in der Neugeborenen-Periode bei einer postoperativen Sepsis infolge Meckel'schem Divertikel. In: Pädiatrische Intensivpflege, Bericht über das 3. Symposion am 13. und 14. Oktober 1972 in München. Butenandt, J., Mantel, K., und Schöber, J.G. (eds.), Enke, Stuttgart 1973, p. 9.

112. Habibi, B., and Salmon, Ch.: Septic shock from bacterial contamination of transfused blood. Lancet II: 83o, 1972.

113. Haggenmüller, F.: Neu- und Frühgeborenensepsis und Meningitis, In: Bakterielle Infektionen im Kindesalter. Joppich, G., Kienitz, M., Marget, W., und Schönfeld, H. (Hrsg.), Editiones "Roche", Juni 1975, S. 145.

114. Hathaway, W.E., Brangle, R.W., Nelson, T.L., and Roeckel, I.E.: Aplastic anemia and alymphocytosis in an infant with hypogammaglobulinemia: Graft-versus-host reaction? J. Pediatr. 68: 713, 1966.

115. Hey, E.N., Ellis, M.I., ans Walker, W.: Ileocolitis after exchange transfusion. Lancet I: 266, 1972.

116. Hobbs, J.R., and Davis, J.A.: Serum G-Globulin levels and gestational age in premature babies. Lancet I: 757, 1967.

117. Hoffmann, T.: Zur Bluttransfusion - Zwischenfälle. Med. Klin. 49: 1967, 1954.

118. Hrushovetz, S.B.: Immunological effects of blood transfusion of the fetus. Canad. Med. Ass. J. 92: 137, 1965.

119. Huestis, D.W., Bove, J.R., and Busch, S.: Hazards of transfusion. In: Practical blood transfusion. Boston: Little, Brown and Company, 1969, p. 247.

12o. Humbert, J.R., Kurtz, M.L., and Hathaway, W.E.: Increased reduction of nitroblue tetrazolium by neutrophils of newborn infants. Pediatrics 45: 125, 197o.

121. Hutchinson, D.L., Turner, J.H., and Schlesinger, E.R.: Persistence of donor cells in neonates after fetal and exchange transfusion. Am. J. Obstet. Gynecol. 1o9: 281, 1971.

121a) Invernizzi, F., Balestrieri, G., Consogno, G., Riboldi, P.S., and Tincani, A.: Anit-IgA antibodies in two brothers with selective serum IgA deficiency. Acta haemat. 54: 312, 1975.

122. Iyengar, L., and Selvaraj, R.J.: Intestinal absorption of immunoglobulins by newborn infants. Arch. Dis. Childh. 47: 411, 1972.

123. Jablonski, W.J.: Risks associated with exchange transfusion. New Engl. J.Med. 266: 155, 1962.

124. Jacobi, H., Böhm, N., und Künzer, W.: Sekundärkrankheit (graft-versus-host reaction) als mögliche Komplikation einer Austausch-transfusion. Mschr. Kinder-heilk. 124: 4o3, 1976.

125. Jeannet, M.: Système HL-A et transfusion sanguine. Schweiz. med. Wschr. 1o5: 78o, 1975.

126. Julius, R., Schulkind, M., Sprinkle, T., and Rennert, O.: Acrodermatitis enteropathica with immune deficiency. J. Pediatr. 83: 1oo7, 1973.

127. Kadowaki, J., Zuelzer, W.W., Brough, A.J., Thompson, R.I., Woolley, P.V., and Gruber, D.: XX/XY Lymphoid chimerism in congenital immunological deficiency syndrome with thymic alymphoplasia. Lancet II: 1152, 1965.

127a. Kamme, C., Dahlquist, S.J., and Lindström, F.: IgG antibodies to IgA in two patients with hypogammaglobulinaemia treated with commercial gammaglobulin. Acta path. microbibl. Scand. Sect. C 83: 189, 1975.

128. Kernoff, P.B.A., Durrant, I.J., Rizza, C.R., and Wright, F.W.: Severe allergic pulmonary edema after plasma transfusion. Brit. J. Hematol. 23: 777, 1972.

129. Kersey, J.H., Meuwissen, H.J. and Good, R.A.: Graft versus host reactions following transplantation of allogeneic hematopoetic cells. Hum. Pathol. 2: 389, 1971.

13o. King, E.A., Alter, A.A., Schwartz, O., and Fishman, S.A.: Postexchange transfusion hepatitis in the newborn infant. J. Pediatr. 83: 341, 1973.

131. Kissane, J.M.: Pathology of infancy and childhood. C.V. Mosby Company, St. Louis 1975, 2nd edition.

132. Kittermann, J.A., Phibbs, R.H., and Tooley, W.H.: Catheterization of umbilical vessels in newborn infants. Ped. Clin. N. Amer. 17: 895, 197o.

133. Klose, H.J. Muntean, W., Belohradsky, B.H., und Linderkamp. O.,: Die Austauschtransfusion als Therapie von Störungen der Hämostase bei Neugeborenen. In: Perinetale Medizin, Bd. VII. Eds. Schmidt, Dudenhausen, Saling. Thieme, Stuttgart, 1978, S. 63o

134. Kohler, P.F.: Maturation of the human complement system. J. clin. Invest. 52: 671, 1973.

135. Kreuger, A. and Wranne, L.: Exchange transfusions with concentrated ACD-blood. I. Effects on the infant's red cell volume, plasma volume and haemoglobin mass. II. Effects on bilirubin, total protein, chloride, phosphate, calcium, magnesium and potassium. Acta paediat. scand. 64: 3o5, 1975.

136. Kreuger, A.: Exchange transfusions with frozen blood. Vox Sang. 3o: 349, 1976.

137. Krüger, G.R.F., Berard, C. W., De Lellis, R.A., Graw, R.G., Yankee, R.A., Leventhal, B.G., Rogentine, G.N., Herzig, G.P., Haltermann, R.H., and Henderson, E.S.: Graft-versus-host disease. Am. J. Pathol. 63: 179, 1971.

138. Kuchler, H., Fricker, H., et Gugler, E.: La formule sanguine dans le diagnostic précoce de la septicémie du nouveau-né. Helv. paed. acta 31: 33, 1976.

139. Kuhns, W.J., and Bauerlein, T.C.: Exchange transfusion in hemoytic anemia complicating disseminated lupus erythematosus. Arch. Int. Med. 92: 284, 1953.

14o. Kummer, M., Kuffer, F., Schärli, A., et Bettex, M.: L'exsanguino-transfusion dans le traitement des brûlures étendues de l'enfant. Ann. Chir. infant. 1o: 239, 1969.

14oa. Kunad, T.: Nabelvenenkatheterisierung. Mschr. Kinderheilk. 122: 772, 1974.

141. Lawrence, H.S.: Some biological and immunological properties of transfer factor. In: Cellular aspects of immunity. Smith, R.T. (ed.), Ciba Foundation Symposion, London, 196o, p. 243.

142. Lechner, D., Kalina, R.E., and Hodson, W.A.: Retrolental fibroplasia and factors influencing oxygen transport. Pediatr. 59: 916, 1977.

143. Ledney, G.C.: Antilymphocyte serum in the therapy and prevention of acute secondary disease in mice. Transplantation 8: 127, 1969.

144. Leikola, J., Koistinen, J., Lehtinen, M., and Virolainen, M.: IgA-induced anaphylactic transfusion reactions: A report of four cases. Blood, 42: 111, 1973.

145. Leissring, J.C., Vorlicky, L.N., and Calif, P.A.: Disseminated intravascular coagulation in a neonate. Am. J. Dis. Child. 115: 1oo, 1968.

146. Leventhal, B.G., Graw, R. G. Jr., Johnson, G.: Proc. of the Fifth Leukocyte Culture Conference, Ottawa, Canada, June 25, 197o, abstr. no. 67.

147. Levinson, S.A., and Hume, D.M.: Effect of exchange transfusion with fresh whole blood on refractory septic shock. Ann. Surg. 38: 49, 1972.

148. Lodinova, R., Jouja, V., and Lanc, A.: Influence of the intestinal flora on the development of immune reactions in infants. J. Bacteriol. 93: 797, 1967.

149. Mantalenaki-Asfi, K., Morphis, L., Nicolopoulos, D., and Matsaniotis, N.: Influence of exchange transfusion on the development of serum immunoglobulins. J. Pediatr. 87: 396, 1975.

15o. Marget, W., und Richarz, H.: Über Staphylokokkeninfektionen im Kindesalter und deren Behandlung. Dtsch. med. Wschr. 8o: 725, 1955.

151. Marget, W.: Zur Frage der Therapie und Prophylaxw schwerer Infektionen im Neugeborenenalter. Dtsch. med. Wschr. 92: 1848, 1967.

152. Marget, W., und Belohradsky, B.H.: Diagnostik, Klinik und Therapie der Neugeborenen-Infektionen. Gynäkologe 4: 222, 1971.

153. Marget, W.: Infektionsbedingte Notfälle im Kindesalter. Monatskurse f.d. ärztl. Fortbildung 5: 217, 1971.

154. Marini, A., Boncompagni, F., Flauto, N., e Caataneo, F.: Attuali problemi pediatrici in tema di malattia emolitica per incompatiblità Rh. Gazz. san. 38: 182, 1967.

155. Mathé, G., Amiel, J.L., and Schwarzenberg, L.: Treatment of acute total-body irradiation injury in man. Ann. N.Y. Acad. Sci. 114: 368, 1964.

156. Matoth, Y.: Phagocytic and ameboid activities in the newborn infant. Pediatrics 9: 748, 1952.

157. Matsaniotis, N., Mantalenaki-Asfi, C., Apostolou, M., and Liakopoulou, P.: Age dependence of T-cells. Brit. Med. J. III: 743, 1974.

158. Mc Cabe, W.R.: Serum complement levels in bacteriemia due to gram-negative organisms. New Engl. J. Med. 288: 21, 1973.

159. Mc Cracken, G.H., and Eichenwald, H.F.: Leukocyte function and the development of opsonic and

complement activity in the neonate. Am. J. Dis. Child. 121: 121, 1971.

16o. Mc Kay, R.: Current status of use of exchange transfusion in newborn infants. Pediatrics 33: 763, 1964.

161. Mc Nicholl, B., O'Beirn, S.,Jordan, A.: Exchange transfusion in severe toxaemia. Brit. Med. J. I: 8oo, 1963.

161a. Menzel, K., Buttenberg, H., Scholz, E., und Walch, R.: Früh- und Spätkomplikationen nach Nabelgefäßsondierung bei Neugeborenen. Acta Pediatr. Acad. Sci. Hung. 13: 2o3,1972

162. Meuret, G., und Senn, H.J.: Granulozytentransfusion, Schweiz, med. Wschr. 1o5: 225, 1975.

163. Miller, G., Mc Coord, A.B., Joos, H.A., and Clausen, S.W.: Studies on serum electrolyte changes during exchange transfusion. Pediatries 13: 412, 1954.

164. Miller, J.F.A.P.: Immunological function of the thymus. Lancet II: 748, 1961.

165. Miller, L.D., Diaco, J.F., Sugerman, H.J., Gottlieb, A.J. and Davidson, D.: Transfusions suggested for neonatal disorders. J.A.M. A. 211: 1459, 197o.

166. Miller, M.E.: Thymic dysplasia ("Swiss agammaglobulinemia"). I. Graft versus-host reaction following bonemarrow transfusion. J. Pediatr. 7o: 73o, 1967.

167. Miller, M.E.: Phagocytosis in the newborn infant: Humoral and cellular factors. J. Pediatr. 74: 255, 1969.

168. Miller, M.E.: Chemotactic function in the human neonate: Humoral and cellular aspects. Pediatr. Res. 5: 487, 1971.

169. Miller, M.E.: Demonstration and replacement of a functional defect of the fifth component of complement in newborn serum. A Major tool in the therapy of neonatal septicemia. Pediatr.Res. 5: 379, 1971.

17o. Miller, M.E.: Host defenses in the human neonate. Ped. Clin. N. Amer. 24: 413, 1977.

171. Miller, W.V., Holland, P.V., Sugarbaker, E., Strober, W., and Waldmann, Th. A.: Anaphylactic reactions to IgA: A difficult transfusion problem. Am. J. Clin. Pathol. 54: 618, 197o.

172. Miyamoto, K.: Phagocytic activity of leukocytes in premature infants. Hiroshima J. Med. Sci. 14: 9, 1965.

173. Mollison, P.L.: Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford and Edinburgh, 4th ed., 1967.

174. Morrison, J.C., and Wiser, Wl.L.: The effect of maternal partial exchange transfusion on the infants of patients with sickle cell anemia. J. Pediatr. 89: 286, 1976.

174a. Muntean, W. und Belohradsky, B.H.: Persönliche Mitteilung, 1977.

175. Naiman, J.L., Punnet, H.H., Lischner, H.W., Destiné, M.L., and Arey, J.B.: Possible graft-versus-host reaction after intrauterine transfusion for rh erythroblastosis fetalis. New Engl. J. Med. 281: 697, 1969.

176. Nakamura, Y., Wakabayashi, A., Woolley, T., Mullin, P., Ito, Y., and Connolly, J.E.: Total body washout for the treatment of endotoxin shock. Arch. Surg. 111: 793, 1976.

177. Nejedla, Z.: Der Einfluß der Blutaustausch-Transfusion auf die Entwicklung immunologischer Faktoren. Mschr. Kinderheilk. 114: 1o7, 1966.

178. Nejedla, Z.: Über den Einfluß wiederholter Gaben von Gamma-Globulin auf die Immunkörperbildung bei Säuglingen. Mschr. Kinderheilk. 115: 333, 1967.

179. Nejedla, Z.: The development of immunological factos in infants with hyperbilirubinemia. Pediatrics 45: 1o2, 197o.

18o. Nelson, J.D., Richardson, J., and Shelton, Sh.: The significance of bacteriemia with exchange transfusion. J. Pediatr. 66: 291, 1964.

181. Novy, M.J., Frigoletto, F.D., Easterday, Ch.L., Umansky, I., and Nelson, N.M.: Changes in umbilical-cord blood oxygen affinity after intrauterine transfusions for erythroblastosis. New Engl. J. Med. 285: 589, 1971.

182. Odell, G.B., Bryan, W.B., and Richmond, M.D.: Exchange transfusion. Ped. Clin. N. Amer. 9: 6o5, 1962.

183. Oehme, J.: Das Schicksal der transplazentar übergetretenen mütterlichen Lymphozyten im Organismus des Kindes. Mschr. Kinderheilk. 115: 148, 1967.

184. O'Reilly, R.J., Patterson, J.H., Bach, F.H., Bach, M.L., and Hong, R.: Chimerism detected by HLA-typing. Transplantation 15: 5o5, 1973.

185. Ortlieb, R.: Austauschtransfusion beim Atemnotsyndrom (RDS) Neugeborener. In: Pädiatrische Intensivpflege, Bericht über das 3. Symposion am 13. und 14. Oktober 1972 in München. Butenandt, I., Mantel, K., und Schöber, J.G. (eds.), Ferdinand Enke, Stuttgart, 1973, p. 13.

186. Osborn, J.J., Dancis, J., and Julia, J.F.: Studies of the immunology of the newborn infant. I. Age and antibody production. Pediatrics. 9: 736, 1952.

187. Park, B.H., Holmes, B., and Good, R.A.: Metabolic activities in leukocytes of newborn infants. J. Pediatr. 76: 237, 197o

188. Parkman, R., Mosier, D., Umansky, I., Cochran, W., Carpenter, C.B., and Rosen, F.S.: Graft-versus-host disease after intrauterine and exchange transfusions for hemolytic disease of the newborn. New Engl. J. Med. 29o: 359, 1974.

189. Paul, A.: Combined immunization against diphtheria, tetanus and pertussis in newborn infants. Pediatrics 3: 2o, 1949.

19o. Pearse, R.G., and Sauer, P.J.J.: Exchange transfusion in treatment of severe infections in newborns and of sclerema neonatorum. Arch. Dis. Child. 53: 262, 1978.

191. Pearson, H.A., Shulman, N.R., and Marder, V.J.: Isoimmune neonatal thrombocytopenic purpura. Blood 23: 154, 1964.

192. Peck, G.L., Elias, P.M., and Graw, R.G.: Graft-versus-host reaction and toxic epidermal necrolysis. Lancet II: 1152, 1972.

193. Perkins, H.A. Immunological investigation of transfusion reactions. In: Labaratory diagnosis of immunologic disorders. Vyas, G.N., Stites, D.P., and Brecher, G. (eds.), Grune & Stratton,

New York, San Francisco, London 1975, p. 2o1.

194. Petrakis, N.L., and Politis, G.: Prolonged survival of viable, mitotically complement mononuclear leukocytes in stored whole blood. New Engl. J.Med. 267: 286, 1962.

195. Pew, W.L., and Ore, E.: Exchange transfusion using heparinized blood. J. Pediatr. 49: 57o, 1956.

196. Phibbs, R.H.: Response of newborn infants to leukocyte depletion during exchange transfursion. Biol. neonate 15: 112, 197o.

197. Pirofsky, B., Davies, G.H., Ramirez-Matios, J.C., and Newton, B.W.: Cellular immune competence in the human fetus. Cell. Immunol. 6: 324, 1973.

197a. Pnieda, A.A., and Taswell, H.F.: Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: report of four cases and review of the literature. Transfusion 15: 1o, 1975.

198. Pohlandt, F., Töllner, U., Fried, P., and Heinrichs, I.: Die Bedeutung der Blutaustauschtransfusion und initialen Antibiotikawahl für die Behandlung der Sepsis für Neugeborenenalter. IV. Symposion über pädiatrische Intensivpflege, Mainz, 9. bis 11. Oktober, 1975.

199. Prince, A.M., Szmuness, W., Millian, S.J., and David, D.S.: A serologic study of cytomegalovirus infections associated with blood transfusions. New Engl. J. Med. 284: 1125, 1971.

2oo. Prindull, G.: Cellular inflammatory reactions in newborn and older infants. Blut 17: 279, 1968.

2o1. Prindull, G.: Die granulozytären Abwehrreaktionen Frühgeborener und Neugeborener. Untersuchungen mit der Rebuck'schen Hautfenstermethode. Hämatologie und Bluttransfusion 8: 247, 1969.

2o2. Prindull, G., and Prindull, B.: Leukocyte reserves of newborn infants. I. Observation during exchange transfusions. II. Restoration of new leukocyte circulating levels after exchange transfusion. Blut 21: 155, 197o.

2o3. Prod'hom, L.S., Choffat, J.M., Frenck, N., Mazoumi, M., Relier, J.P., and Torrado, A.: Care of the seriously ill neonate with hyaline membrane disease and with sepsis (sclerema neonatorum). Pediatrics 53: 17o, 1974

2o4. Prokopowicz, J., Ziobro, J., and Iwaszko-Krawczuk, W.: Bactericidal capacity of plasma and granulocytes in small-for-dates newborns. Acta Paediatr. Acad. Scient. Hung. 16: 267, 1975.

2o5. Propp, R.P., and Alper, Ch.A.: C'3 Synthesis in the human fetus and lack of transplacental passage. Science 162: 672, 1968.

2o6. Ray, C.G.: The ontogeny of interferon production by human leukocytes. J. Pediatr. 76: 94, 197o.

2o7. Redeker, A.G. and Yamahiro, H.S.: Controlled trial of exchange-transfusion therapy in fulminant hepatitis. Lancet I: 3, 1973.

2o8. Robertson, L.B.: Blood transfusion in severe burns in infants and young children. Canad. Med. Ass. J. 11: 744, 1921.

2o9. Robertson, L.B.: Exsanguination-transfusion. Arch. Surg. 9: 1, 1924.

21o. Rojas, A.F., Feierstein, J.N., Mickiewicz, E., Glait, H., and Olivari, A.J.: Levamisole in advanced human breast cancer. Lancet I: 211, 1976.

211. Rola-Pleszczynski, M., Mensen, S.A., Vincent, M.M., and Bellanti, J.A.: Inhibitory effects of bilirubin on cellular immune responses in man. J. Pediatr. 86: 69o, 1975.

212. Rosen, F.S.: Immunity in the fetus and newborn. In: Modern perinatal medicine. Gluck, L. (ed.) Year Book Medical Publishers, Chicago 1973, p. 273.

213. Rothberg, R.M.: Immunoglobulin and specific antibody synthesis during the first weeks of life of premature infants. J. Pediatr. 75: 391, 1969.

214. Rubinstein, A. Rádl, J., Cottier, H., Rossi, E., and Gugler, E.: Unusual combined immunodeficiency syndrome exhibiting kappa-IgD paraproteinemia, residual gutimmunity and graft-versus-host reaction after plasma infusion. Acta Paediat. Scand. 62: 365, 1973.

215. Salle, B., Relier, J.P., et Floret, D.: Apport de l'exsanguino-transfusion dans le traitement des septicemies. Journées Nationales de Néonatologie, Paris, du 9 au 11 Mai 1975, p. 47.

216. Salle, B., et Monnet, P.: Modalités thérapeutiques des états septiques néonataux. Pédiatrie 31: 155, 1976.

217. Săntel, Lj., Vučkov, Š., Beleznay, O., und Glažar, D.: Die Austauschtransfusion bei schweren Verbrennungen. Erfahrungen bei 4 Neugeborenen. Z. Kinderchir. 21: 1o6, 1977.

218. Scanlon, J.: The early detection of neonatal sepsis by examination of liquid obtained from the external ear canal. J. Pediatr. 79: 247, 1971.

219. Scanlon, J.: Early recognition of neonatal sepsis. The value of bacteriologic studies of gastric aspirate and external ear canal material. Clin. Pediat. 5: 258, 1972.

22o. Schärli, A., Kummer, M., und Bettex, M.: Erfahrungen in der Behandlung schwerster Verbrennungen mit der Austauschtransfusion. Z. Kinderchir. 11 Suppl.: 252, 1972.

221: Schaffer, A.J., Markowitz, M., and Finberg,L.: Infections. General considerations. In: Diseases of the newborn. Schaffer, Avery (eds.) W.B. Saunders Company, Philadelphia, London 1965, 2nd edition, p. 713.

222. Schlange, H.: Die passive Übertragung der Tuberkulinhautempfindlichkeit durch Blutaustauschtransfusionen und die Übertragbarkeit erworbener Tuberkulinnegativität. Arch. Kinderheilk. 148: 12, 1954.

223. Schmidt, A.P., Taswell, H.F., and Gleich, G.J.: Anaphylactic transfusion reactions associated with anti-IgA antibody. New Engl. J. Med. 28o: 188, 1969.

224. Schnitzker, W.F.: Respiratory distress syndrome treated with exchange transfusion. J. Kentucky Med. Ass. 72: 413, 1974.

225. Schwarz, R.S.: Trojan-horse lymphocytes. New Engl. J.Med. 29o: 397, 1974.

226. Seaman, A.J. and Starr,A.: Febrile post-cardiotomy lymphocytic splenomegaly. A new entity. Clin. Res. 1o: 1o4, 1962.

227. Seelemann, K.: Zur Verwendung der Differentialagglutination bei der Erythroblastosis fetalis. Klin. Wschr. 31: 537, 1953.

228: Senn, H.J.: Die methodische und klinische Problematik der Leukozyten-Transfusion. Dtsch. med. Wschr. 1oo: 1, 1975.

229. Shigeoka, A.O., Hill, H.R., and Hall, R.T.: Blood-transfusion in gruoup-B streptococcal sepsis. Lancet I: 636, 1978.

230. Shulman, N.R., Aster, R.H., Leitner, A., and Hiller, M.C.: Immunoreactions involving platelets. J. clin. Invest. 40: 1597, 1961.

231. Skyberg, D., and Jacobsen, C.D.: Defibrination syndrome in a newborn, and its treatment with exchange transfusion. Acta Paediat. Scand. 58: 83, 1969.

232. Smith, R.T., and Eitzmann, D.V.: The development of the immune response, characterization of the response of the human infant and adult to immunization with salmonella vaccines. Pediatrics 33: 163, 1964.

233. Spears, R., Couchard,M., Relier, J.-P., Hurlet-Birk Jensen, A., Pinon, F., Sender, P., et Savaghio, N.: Modification des facteurs de l'hemostase au cours des exsanguino-transfusions à la période néonatale. Ann. Pédiat. 23: 611, 1976.

234. Sproul, A., and Smith,L.: Bilirubin equilibration during exchange transfusion in hemolytic disease of the newborn. J. Pediatr. 65: 127, 1964.

234a. Statter, M., Ben-Zvi, A., and Russel, A.: Neonatal diagnosis of maple Syrup urine disease and trial of exchange transfusion. Harefuah 91: 167, 1976.

235. Statz, A.: Therapie mit Immunglobulinen in der Pädiatrie. Therapiewoche 26: 5155, 1976.

236. Stiehm, E.R., and Fudenberg, H.H.: Antibodies to gamma-globulin in infants and children exposed to isologous gamma-globulin. Pediatrics 35: 229, 1965.

237. Stiehm, E.R.: Fetal defense mechanisms. Am.J. Dis. Child. 129: 438, 1975.

238. Stossel, T.P., Alper, Ch. A., and Rosen, F.S.: Opsonic activity in the newborn: Role of properdin. Pediatrics 52: 134, 1973.

239. Streiff, F., Raffoux, C., Genetet, B., et Dejean, M.: Évolution des indications de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né. Rev. Franc. Transfusion 16: 299, 1973.

240. Tan, K.L., Phua, K.B., and Ang, P.L.: The mortality of exchange transfusions. Med. J. Aust. 1: 473, 1976.

241. Thomas, E.D., Storb, R., Clift, R.A., Fefer, A., Johnson, F.L., Neiman, P.E., Lerner, K.G., Glucksberg, H., and Buckner, C.D.: Bone marrow transplantation, IInd part. New Engl. J. Med. 292: 896, 1975.

242. Töllner, U., Pohlandt, F., Heinze, F., and Heinrichs, I.: Treatment of septicaemia in the newborn infant: Choice of initial antimicrobial drugs and the role of exchange transfusion. Acta Paediat. Scand. 66: 605, 1977.

243. Töllner, U., Heinrich, R., und Abigt, J.: Sepsis nach Gastroschisis. Erfolgreiche Behandlung mit Blutaustauschtransfusion. Z. Kinderchir. 24: 64, 1978.

244. Torrado, A., Mazouni, M., et Prod'hom, L.S.: L'exsanguino-transfusion comme moyen thérapeutique dans les sepsis-néonatales compliquées de sclérème. Helv. paed. acta, suppl. 32: 29, 1974.

245. Tovo, P.A., and Ponzone, A.: Cellular and humoral factors involvement in the inhanced NBT reduction by neutrophil leukocytes of newborn infants. Acta Paediat. Scand. 66: 549, 1977.

246. Trey, Ch., Burns, D.G., and Saunders, S.J.: Treatment of hepatic coma by exchange transfusion. New Engl. J. Med. 274: 473, 1966.

247. Tunnicliff, R.: Observations on the anti-infectious power of the blood of infants. J. Infect. Dis. 7: 698, 1910.

248. Tympner, K.D., Brückner, W., und Marget, W.: Quantitative Bestimmungen der Immunglobuline (IgA und IgM) im Serum neugeborener Kinder nach passiver Zufuhr. Mschr. Kinderheilk. 117: 601, 1969.

249. Uhr, J.W., Dancis, J., and Neumann, Ch.G.: Delayed-type hypersensivity in premature neonatal humans. Nature 187: 1130, 1960.

250. Urbanek, R., Witt, I., und Karitzky, D.: Hypophosphatämie als Frühzeichen der Sepsis im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. 123: 593, 1975.

251. Vahlquist, BO.: The transfer of antibodies from mother to offspring. Adv. Pediatr. 10: 305, 1958.

252. Vahlquist, BO.: Neonatal immunity. Am. J. Dis. Child. 99: 729, 196o.

253. Valderrama, E., and Strauss, L.: Fatal neonatal postexchange transfusion hepatitis. J. Pediatr. 84: 159, 1974.

254. Valentine, G.H.: Heparinized blood for exchange transfusion. Lancet I: 21, 1958.

255. Vyas, G.N., Perkins, H.A., and Fudenberg, H.H.: Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. Lancet II: 312, 1968.

256. Vyas, G.H., Holmdahl, L., Perkins, H.A., and Fudenberg, H.H.: Specifity of human anti-IgA and its significance in transfusion. Blood 34: 573, 1969.

257. Vyas, G.N., Levin, A.S., and Fudenberg, H.H.: Intrauterine isoimmunization caused by maternal IgA crossing the placenta. Nature 225: 275, 197o.

258. Vyas, G.N., and Perkins, H.A.: Anti-IgA in blood donors. Transfusion 16: 289, 1976.

259. Wallerstein, H.: Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of the newborn infant. Science 1o3: 583, 1946.

26o. Ward, T.: Exchange transfusion in severe anemia. Brit. Med. J. 1: 631, 1952.

261. Washburn, T.C., Medearis, D.N., and Childs, B.: Sex differences in susceptibility to infections. Pediatrics 35: 57, 1965.

262. Weldon, V.V., and Odell, G.B.: Mortality risk of exchange transfusion. Pediatrics 41: 797, 1968.

263. Westphal, O.: Bacterial endotoxins. Int. Arch. Allergy Immun. 49: 1, 1975.

264. Wexler, I.B., Pincus, J.B., Natelson, S., and Lugovoy, J.K.: III. The fate of citrate in erythroblastotic infants treated with exchange transfusion. J. clin. Invest. 28: 474, 1949.

265. Wiersbitzky, S., und Dierschke, R.: Lymphozytentransformationsrate bei Risikoneugeborenen in Relation zum Gestations- und postnatalen Alter. Zbl. Gynäkol. 99: 596, 1977.

266. Winberg. J., and Wessner, G.: Does breast milk protect against septicaemia in the newborn. Lancet I: 1091, 1971.

267. Winkelstein, J.A.: Opsonins: Their function, identity and clinical significance. J. Pediatr. 82: 747, 1973.

268. Wolf, C.F.W., and Canale, V.C.: Fatal pulmonary hypersensivity reaction to HL-A incompatible blood transfusion: Report of a case and review of the literature. Transfusion 16: 135, 1976.

269. Xanthou, M., Nicolopoulos, D., Gizas, A., and Matsaniotis, N.: The response of leukocytes in the peripheral blood during and following exchange transfusion in the newborn. Pediatrics 51: 570, 1973.

27o. Xanthou, M., Valassi-Adam, E., and Kintzonidou, M.: Phagocytes and candidacidal ability of the leukocytes in the newborn; effect of exchange transfusion. Pediatr. Res. 8: 133, 1974.

271. Xanthou, M., Xypolyta, A., Anagnostakis, D., Economou-Mavrou, C., and Matsaniotis, N.: Exchange transfusion in severe neonatal infection with scleroma. Arch. Dis. Childh. 5o: 9o1, 1975.

272. Xanthou, M., Mandyla-Sfangou, E., Tsoukalas, J., Economou-Mavrou, C., and Matsaniotis, N.: PHA response and cytotoxicity of neonatal lymphocytes following transfusion. Pediatr. Res. 11: 1o2o, 1977.

273. Yeiven, R., Salzberger, M., and Olitzky, A.L.: Development of antibodies to enteric pathogens: Placental transfer of antibodies and development of immunity in childhood. Pediatrics 18: 19, 1955.

274. Zeigler, Z., Murphy, S. and Gardner, F.H.: Post-transfusion purpura: A heterologous syndrome. Blood 45: 529, 1975.

Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle aussprechen:

Herrn Prof. Dr. W. Marget für die Zuteilung des Themas und seine freundliche Beratung.

Herrn Dr. B.H. Belohradsky für seine Betreuung und Unterstützung, der ich jederzeit gewiß sein konnte.

L E B E N S L A U F

Am 28. März 195o wurde ich als Tochter des Landwirts Jakob Huber und seiner Frau Anna, geb. Jais, in Neukirchen/Alz geboren.
Von 1956 bis 1964 besuchte ich die Volksschule.
1964 trat ich in das Neusprachliche Gymnasium in Altötting ein, wo ich im Juni 1971 das Abitur absolvierte.
Im Herbst 1971 begann ich mit meinem Medizinstudium an der Universität München. Dort legte ich im Frühjahr 1973 das Vorphysikum und im Frühjahr 1974 das Physikum ab.
Im April 1978 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen.
Im Mai 1978 wurde mir die Approbation erteilt.
Meine weitere Ausbildung werde ich an der Medizinischen Klinik Haunstetten fortsetzen.